

## 明細書

### 新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体（１）

#### 技術分野

本発明は、肝細胞増殖因子受容体阻害作用、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌  
5 転移抑制作用などを有する新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくは  
はその塩またはそれらの水和物に関する。

#### 背景技術

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌など種  
々の腫瘍において、肝細胞増殖因子受容体（H e p a t o c y t e g r o w t  
10 h f a c t o r r e c e p t o r ; 以下、「H G F R」と略す）の過剰発現が  
報告されている（非特許文献１）。これら腫瘍細胞に発現したH G F Rは、恒常的  
に、または肝細胞増殖因子（H e p a t o c y t e g r o w t h f a c t o  
r ; 以下、「H G F」と略す）に刺激されて、細胞内領域のチロシンキナーゼ自己  
リン酸化を起こすため、癌悪性化（異常増殖、浸潤または転移能亢進）に関与し  
15 ているものと考えられている。

また、H G F Rは、血管内皮細胞にも発現しており、H G FがH G F Rを刺激  
し、血管内皮細胞の増殖および遊走を促進するため、腫瘍血管新生に関与するこ  
とが報告されている（非特許文献２）。

さらに、H G F拮抗ペプチドであるNK 4が、H G F－H G F Rシグナルを遮  
20 断することにより、癌細胞の浸潤を抑制し、腫瘍血管新生を阻害することが報告  
されている（非特許文献３、４）。

したがって、H G F R阻害作用を有する化合物は、抗腫瘍剤、血管新生阻害剤  
または癌転移抑制剤として有用であることが期待される。

H G F R阻害作用を有する低分子化合物を開示した文献として、特許文献１、  
25 ２および３がある。しかしながら、特許文献１に記載されている化合物はインド  
リノン誘導体、特許文献２に記載されている化合物はキノリンおよびキナゾリン

誘導体、特許文献 3 に記載されている化合物はイミダゾール誘導体であり、これらの特許文献に記載の化合物は、本発明に係るピリジンおよびピリミジン誘導体とは明らかに構造が異なる。

一方、本発明に係る化合物に構造が類似するピリジンおよびピリミジン誘導体が、特許文献 4 に開示されている。しかしながら、特許文献 4 には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献 4 に開示された化合物の H G F R 阻害作用についても開示されていない。

特許文献 1 : 国際公開第 0 2 / 0 9 6 3 6 1 号パンフレット

特許文献 2 : 国際公開第 0 3 / 0 0 0 6 6 0 号パンフレット

特許文献 3 : 国際公開第 0 3 / 0 8 7 0 2 6 号パンフレット

特許文献 4 : 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット

非特許文献 1 : Oncology Reports, 5, 1013-1024 (1998)

非特許文献 2 : Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)

非特許文献 3 : British Journal of Cancer, 84, 864-873 (2001)

非特許文献 4 : Cancer Sci., 94, 321-327 (2003)

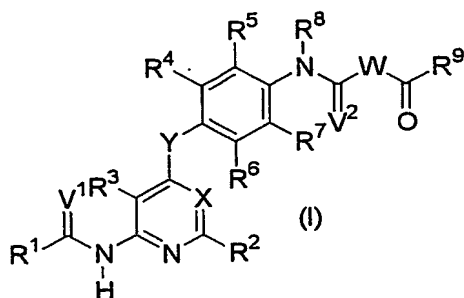
#### 発明の開示

本発明の目的は、生体内における H G F R を介した細胞の異常増殖、形態変化および運動能亢進を抑制することにより抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物を探索し見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (I) で表される新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた H G F R 阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

[1] 一般式



(式中、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

[置換基群b]

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 $-T^1-T^2-T^3$

(式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。

$T^2$ は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-C(=O)-O-$

で表される基、式 $\text{—O—C(=O)—}$ で表される基、式 $\text{—SO}_2\text{—O—}$ で表される基、式 $\text{—O—SO}_2\text{—}$ で表される基、式 $\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—}$ で表される基、式 $\text{—C(=O)—NR}^{\text{T}1}\text{—}$ で表される基、式 $\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—C(=O)—}$ で表される基、式 $\text{—SO}_2\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—}$ で表される基または式 $\text{—NR}^{\text{T}1}\text{—SO}_2\text{—}$ で表される基を意味する。

- 5       $\text{T}^3$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{3-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$\text{R}^{\text{T}1}$ は、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基。

- 10      ただし、置換基群bに記載の各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

- 15      ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基および $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基。)で表される基を意味する。

ただし、 $\text{R}^1$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、水素原子を意味する。

- 20       $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、式 $\text{—CO—R}^{12}$  (式中、 $\text{R}^{12}$ は、水素原子、水酸基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ $\text{—C}_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。
- 25



$R^8$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$R^9$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

$V^1$ および $V^2$ は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

$W$ は、式 $-N(R^{W3})-$  (式中、 $R^{W3}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。

$X$ は、式 $-C(R^{10})=$  (式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式 $-CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。

$Y$ は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-N(R^Y)-$  (式中、 $R^Y$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2]  $R^1$ が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

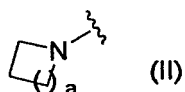
[3]  $R^1$ が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 d]

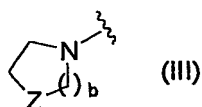
アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基。

[4]  $R^1$ が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 [5]  $R^1$ が、式



(式中、a は、1 ないし 4 の整数を意味する。) で表される基または



10 (式中、b は、1 ないし 3 の整数を意味する。Z は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^2-$  (式中、 $R^2$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記式 (II) および式 (III) で表される基は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

15 [6]  $R^1$ が、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基または1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 ただし、上記各基は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。  
[置換基群 e]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジ

ニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式 $-T^4-T^5$   
 (式中、 $T^4$ は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。 $T^5$ は、 $C_{1-6}$ アル  
 キル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジ  
 ニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基  
 またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基。

ただし、置換基群 e に記載の各基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ジ- $C_{1-6}$ アル  
 キルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[7]  $R^1$ が、アゼチジニン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-  
 1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパニン-1-イル基またはモルホリン  
 -4-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記各基は、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよい  
 。

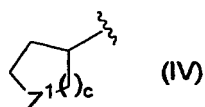
[置換基群 e' ]

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペ  
 リジニル基およびピペラジニル基。

ただし、置換基群 e' に記載の各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、  
 アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[8]  $R^1$ が、式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記[1]に記載  
 の $R^{11a}$ および $R^{11b}$ と同意義を意味する。)で表される基である[1]記載の化合物  
 もしくはその塩またはそれらの水和物。

[9]  $R^1$ が、式 $-NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキ  
 ル基を意味する。 $R^{11d}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基または式



(式中、c は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$ は、酸素原子、硫黄原子、カル  
 ボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{21}-$  (式中、 $R^{21}$ は、水素原子または $C_1$

—<sub>6</sub>アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。  
 。ただし、 $R^{11d}$ は上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置  
 換基を有していてもよい。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩  
 またはそれらの水和物。

- 5 [10]  $R^1$ が、式— $NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アル  
 キル基を意味する。 $R^{11f}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、ピロリジン—3—イル基、ピペ  
 リジン—3—イル基、ピペリジン—4—イル基またはテトラヒドロピラン—4—イ  
 ル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$ は、上記[6]に記載の置換基群 e から選ばれる置  
 換基を有していてもよい。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩  
 10 またはそれらの水和物。

- [11]  $R^1$ が、式— $NR^{11g}R^{11h}$  (式中、 $R^{11g}$ は、水素原子またはメチル基を  
 意味する。 $R^{11h}$ は、*n*—プロピル基、*n*—ブチル基、ピロリジン—3—イル基、  
 ピペリジン—3—イル基、ピペリジン—4—イル基またはテトラヒドロピラン—4  
 —イル基を意味する。ただし、 $R^{11h}$ は、下記置換基群 e'' から選ばれる置換基  
 15 を有していてもよい。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩また  
 はそれらの水和物。

[置換基群 e'' ]

メチル基、エチル基、*n*—プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチル  
 アミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基。

- 20 ただし、置換基群 e'' に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有  
 していてもよい。

[12]  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン  
 原子または $C_{1-6}$ アルキル基である[1]～[11]のいずれか1記載の化合物もし  
 くはその塩またはそれらの水和物。

- 25 [13]  $R^8$ が、水素原子である[1]～[12]のいずれか1記載の化合物もしくは  
 その塩またはそれらの水和物。

[14]  $V^1$ が、酸素原子である[1]～[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[15] Xが、式 $-C(R^{10a})-$ （式中、 $R^{10a}$ は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。）で表される基である[1]～[14]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[16] Xが、窒素原子である[1]～[14]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[17] Yが、酸素原子である[1]～[16]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[18]  $V^2$ が、硫黄原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[19] Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、硫黄原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[20]  $V^2$ が、酸素原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[21] Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[22]  $R^9$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基である[1]～[21]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$ は、上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[23]  $R^9$ が、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基である[1]～[21]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R<sup>9</sup>は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[24] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

5 [25] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

[26] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

10 [27] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

[28] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[27]記載の抗腫瘍剤。

[29] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

15 [30] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、肝細胞増殖因子受容体阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

[31] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

20 [32] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、腫瘍を予防または治療する方法。

[33] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[32]記載の方法。

25 [34] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、癌転移を予防または治療する方法。

[35] 肝細胞増殖因子受容体阻害剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくは

その塩またはそれらの水和物の使用。

[36] 血管新生阻害剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[37] 抗腫瘍剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[38] 腫瘍が、膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[37]記載の使用および

[39] 癌転移抑制剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

を提供する。

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義等を示して、本発明を詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては一方に限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物（いわゆる代謝物）、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物（いわゆるプロドラッグ）も本発明の特許請求の範囲に包含される。

「塩」とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基と

の塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基（n-プロピル基）、2-プロピル基（i-プロピル基）、2-メチルー1-プロピル基（i-ブチル基）、2-メチルー2-プロピル基（t-ブチル基）、1-ブチル基（n-ブチル基）、2-ブチル基（s-ブチル基）、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-ペンチル基、2-メチルー



2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基などがあげられる。

「 $C_{2-6}$ アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

「 $C_{3-6}$ アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、2-プロペニル基（アリル基）、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

「 $C_{3-6}$ アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

「 $C_{1-6}$ アルキレン基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1,2-エチレン基、1,1-エチレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし10個の単環または二環

の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基（ノルボルニル基）、ビスクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル基、ビスクロ[4. 3. 0]ノニル基、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル基、ビスクロ[4. 4. 0]デシル基（デカリル基）、ビスクロ[3. 3. 2]デシル基などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数が6ないし10個の芳香族の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基などがあげられる。

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10個であり、環を構成する原子中に1ないし5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基など

があげられる。

「5～10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

(1) 環を構成する原子の数が3ないし10個であり、

(2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、

(3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、

(4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、

(5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が4ないし10個であり、  
(2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、  
(3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、  
(4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含

んでいてもよい、

(5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2  
10 . 2. 1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソ  
チオモルホリニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラ  
ニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基  
、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アゼチジニル基、ピ  
15 ロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基  
、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、  
テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基  
」中の任意の水素原子を、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」で置換した基を  
20 意味し、具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シク  
ロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロ  
オクチルメチル基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、ビスクロ[2  
1 . 2. 1]ヘプチルメチル基（ノルボルニルメチル基）、ビスクロ[4. 4. 0]デシ  
ルメチル基（デカリルメチル基）などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の  
25 任意の水素原子を、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」で置換した基を意味し、具体

例としては、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェニル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、フラザニルメチル基、チアジアゾリルメチル基、オキサジアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピラジニルメチル基、ピリダジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、トリアジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、フラザニルエチル基、チアジアゾリルエチル基、オキサジアゾリルエチル基、ピリジニルエチル基、ピラジニルエチル基、ピリダジニルエチル基、ピリミジニルエチル基、トリアジニルエチル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」の好適な例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、ピリジニルエチル基、ピリミジニルエチル基をあげることができる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」で

置換した基を意味し、具体例としては、アジリジニルメチル基、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、アゾカニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、ジアゾカニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルメチル基、オキシラニルメチル基、オキセタニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、ジオキサニルメチル基、テトラヒドロチエニルメチル基、テトラヒドロチオピラニルメチル基、オキサゾリジニルメチル基、チアゾリジニルメチル基、アジリジニルエチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、アゾカニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、ジアゾカニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルエチル基、オキシラニルエチル基、オキセタニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基、テトラヒドロピラニルエチル基、ジオキサニルエチル基、テトラヒドロチエニルエチル基、テトラヒドロチオピラニルエチル基、オキサゾリジニルエチル基、チアゾリジニルエチル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」の好適な例としては、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基をあげることができる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基 ( $n$ -プロポキシ基)、2-プロポキシ基 ( $i$ -プロポキシ基)、2-メチル-1-プロポキシ基 ( $i$ -ブトキシ基)、2-メチル-2-プロポキシ基

(*t*-ブトキシ基)、1-ブトキシ基(*n*-ブトキシ基)、2-ブトキシ基(*s*-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブトキシ基、3-メチル-1-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブトキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。

「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(*n*-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(*i*-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基(*i*-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基(*t*-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(*n*-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(*s*-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-

1-ブチルチオ基、2-エチルー1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチルー2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチルー2-ブチルチオ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルケニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、2-プロペニルオキシ基（アリルオキシ基）、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルケニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、具体例としては、2-プロペニルチオ基（アリルチオ基）、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、ペンテニルチオ基、ヘキセニルチオ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルキニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-6</sub>アルキニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基などがあげられる。

「C<sub>3-10</sub>シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基などがあげられる。



「C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基」とは、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基などがあげられる。

5 「C<sub>6-10</sub>アリールチオ基」とは、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基などがあげられる。

10 「5～10員ヘテロアリールオキシ基」とは、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソオキサゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、チアジアゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、トリアジニルオキシ基などがあげられる。

15 「5～10員ヘテロアリールチオ基」とは、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルチオ基、チエニルチオ基、ピロリルチオ基、イミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、チアゾリルチオ基、ピラゾリルチオ基、オキサゾリルチオ基、イソオキサゾリルチオ基、イソチアゾリルチオ基、フラザニルチオ基、チアジアゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基、ピリジルチオ基、ピラジニルチオ基、ピリダジニルチオ基、ピリミジニルチオ基、トリアジニルチオ基などがあげられる。

20 「4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、アゼ

パニルオキシ基、アゾカニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、ジアゼパニルオキシ基、ジアゾカニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基などがあげられる。

「4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基」とは、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルチオ基、ピロリジニルチオ基、ピペリジニルチオ基、アゼパニルチオ基、アゾカニルチオ基、ピペラジニルチオ基、ジアゼパニルチオ基、ジアゾカニルチオ基、オキセタニルチオ基、テトラヒドロフリルチオ基、テトラヒドロピラニルチオ基、テトラヒドロチエニルチオ基、テトラヒドロチオピラニルチオ基などがあげられる。

「モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基（n-プロピルアミノ基）、2-プロピルアミノ基（i-プロピルアミノ基）、2-メチルー1-プロピルアミノ基（i-ブチルアミノ基）、2-メチルー2-プロピルアミノ基（t-ブチルアミノ基）、1-ブチルアミノ基（n-ブチルアミノ基）、2-ブチルアミノ基（s-ブチルアミノ基）、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチルー1-ブチルアミノ基、3-メチルー1-ブチルアミノ基、2-メチルー2-ブチルアミノ基、3-メチルー2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルー1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチルー1-ペンチルアミノ基、3-メチルー1-ペンチルアミノ基、4-メチルー1-ペンチルアミノ基、2-メチルー2-ペンチルアミノ基、3-メチルー2-ペンチルアミノ基、4-メチルー2-ペンチルアミノ基、2-メチルー3-ペンチルアミノ基、3-メチルー3-ペンチルアミノ基、2, 3-

ジメチルー１－ブチルアミノ基、３，３－ジメチルー１－ブチルアミノ基、２，２－ジメチルー１－ブチルアミノ基、２－エチルー１－ブチルアミノ基、３，３－ジメチルー２－ブチルアミノ基、２，３－ジメチルー２－ブチルアミノ基などがあげられる。

5 「モノー $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の１個の水素原子を、上記定義「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基などがあげられる。

10 「モノー $C_{6-10}$ アリールアミノ基」とは、アミノ基中の１個の水素原子を、上記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フェニルアミノ基、１－ナフチルアミノ基、２－ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基などがあげられる。

15 「モノー５～１０員ヘテロアリールアミノ基」とは、アミノ基中の１個の水素原子を、上記定義「５～１０員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、テトラゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、フラザニルアミノ基、チアジアゾリルアミノ基、オキサジアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピラジニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、トリアジニルアミノ基などがあげられる。

20 「モノー５～１０員ヘテロアリールアミノ基」の好適な例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基をあげることができる。

25

「モノー４～１０員非芳香族ヘテロ環アミノ基」とは、アミノ基中の１個の水素原子を、上記定義「４～１０員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アゼチジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、アゾカニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、ジアゾカニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、１，１－ジオキソチオモルホリニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基、テトラヒドロチエニルアミノ基、テトラヒドロチオピラニルアミノ基などがあげられる。

「モノー４～１０員非芳香族ヘテロ環アミノ基」の好適な例としては、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基をあげることができる。

「ジ－ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の２個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、 $N,N$ －ジメチルアミノ基、 $N,N$ －ジエチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $n$ －プロピルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $i$ －プロピルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $n$ －ブチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $i$ －ブチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $s$ －ブチルアミノ基、 $N,N$ －ジ－ $t$ －ブチルアミノ基、 $N$ －エチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $n$ －プロピル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $i$ －プロピル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $n$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $i$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $s$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基、 $N$ － $t$ －ブチル－ $N$ －メチルアミノ基などがあげられる。

以下に、上記一般式（Ⅰ）で示される、本発明に係る化合物における各置換基について説明する。

[ $R^1$ の意義]

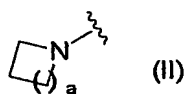
$R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$

シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。）

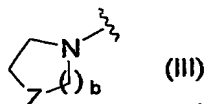
ただし、 $R^1$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^1$ の好適な例としては、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記の $R^{11a}$ および $R^{11b}$ と同意義を意味する。）で表される基があげられる（ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

$R^1$ のより好適な例としては、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、式

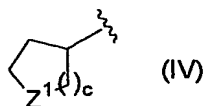


（式中、aは、1ないし4の整数を意味する。）で表される基、式



（式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^2-$ （式中、 $R^2$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基（ただし、上記式（II）および式（III）で表される基は、下記置換基群aまたは下記置換基

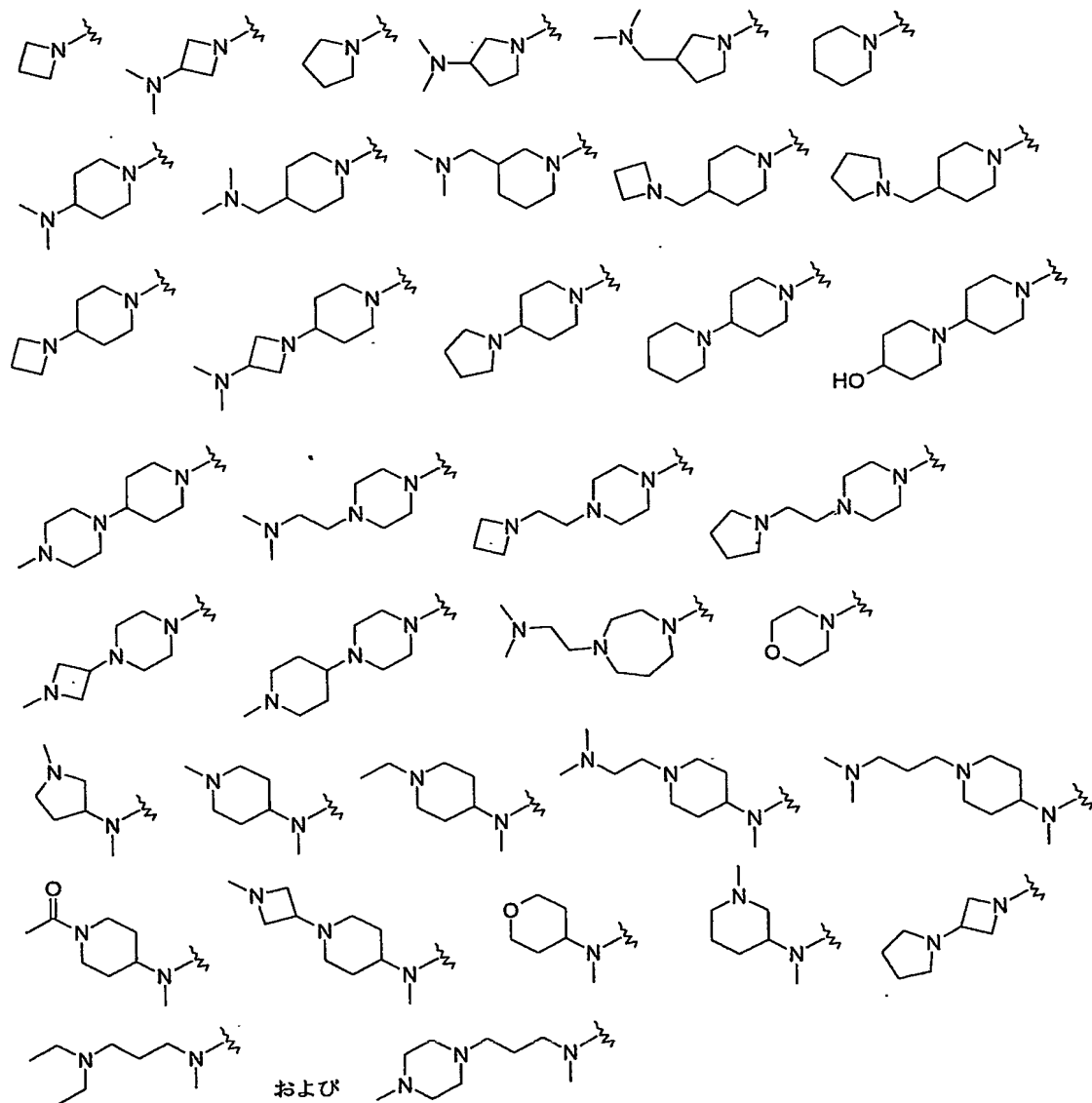
群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) または式  $-NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11d}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基または式



- 5 (式中、 $c$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^{Z1}-$  (式中、 $R^{Z1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$  は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。
- 10  $R^1$  のさらに好適な例としては、 $C_{1-6}$  アルキル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基または式  $-NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11f}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、
- 15 ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$  は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基 (ただし、上記各基は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。) があげられる。
- 20  $R^1$  の特に好適な例としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基 (ただし、上記各基は、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよい。) または式  $-NR^{11g}R^{11h}$  (式中、 $R^{11g}$  は、水素原子またはメチル基を意味する。 $R^{11h}$  は、 $n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、ピロリ
- 25 ジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテト

ラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 $R^{11h}$ は、下記置換基群 e'' から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。

$R^1$ の最も好適な例としては、式



5 で表される基から選ばれるいずれか1の基があげられる。

[置換基群 a の意義]

置換基群 a は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基からなる群を意味する。

## [置換基群 b の意義]

置換基群 b は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{3-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式  $-T^1-T^2-T^3$  (式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式  $-C(=O)-O-$  で表される基、式  $-O-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-O-$  で表される基、式  $-O-SO_2-$  で表される基、式  $-NR^{T^1}-$  で表される基、式  $-C(=O)-NR^{T^1}-$  で表される基、式  $-NR^{T^1}-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-NR^{T^1}-$  で表される基または式  $-NR^{T^1}-SO_2-$  で表される基を意味する。

$T^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T^1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

## [置換基群 c の意義]

置換基群 c は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員



非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキルチオ基からなる群を意味する。

[置換基群 d の意義]

5 置換基群 d は、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基からなる群を意味する。

[置換基群 e の意義]

10 置換基群 e は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式- $T^4-T^5$  (式中、 $T^4$ は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。

15  $T^5$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。) で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 e に記載の各基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[置換基群 e' の意義]

20 置換基群 e' は、メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

ただし、置換基群 e' に記載の各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[置換基群 e'' の意義]

25 置換基群 e'' は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

ただし、置換基群 e' に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の意義]

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子を意味する。

5 [R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の意義]

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、式-CO-R<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。）で表される基を意味する。

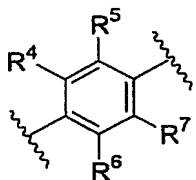
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基またはトリフルオロメチル基があげられる。

15 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のより好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基があげられる。

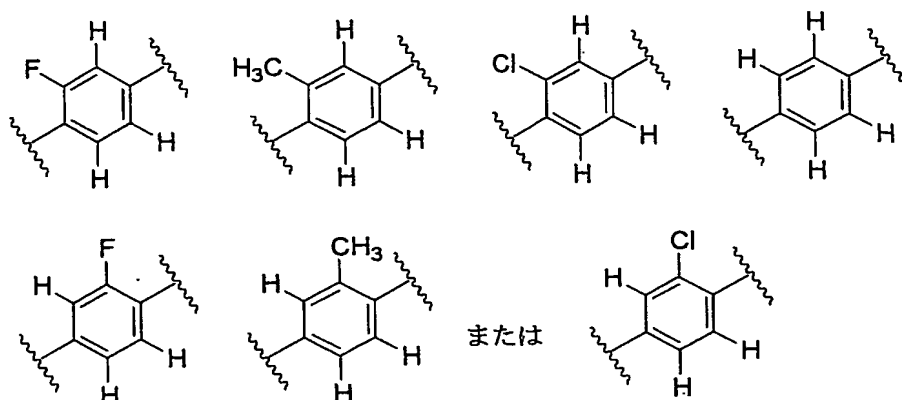
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のさらに好適な例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基があげられる。

20 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、1) 全て水素原子である場合、2) 全て水素原子以外の置換基である場合、3) 水素原子または水素原子以外の置換基である場合のいずれでもよいが、好適にはR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のうち、2ないし4個が水素原子である。

なお、式



で表される基の好適な例としては、式



で表される基があげられる。

[R<sup>8</sup>の意義]

5 R<sup>8</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>8</sup>の好適な例としては、水素原子があげられる。

[R<sup>9</sup>の意義]

10 R<sup>9</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> (式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

15 ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[V<sup>1</sup>の意義]

V<sup>1</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

V<sup>1</sup>の好適な例としては、酸素原子があげられる。

20 [V<sup>2</sup>の意義]

$V^2$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

[Wの意義]

Wは、式 $-N(R^{W3})-$ （式中、 $R^{W3}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

5 Wの好適な例としては、式 $-NH-$ で表される基があげられる。

上記Wおよび $V^2$ の組み合わせとして、好ましくは、

1) Wが、式 $-N(R^{W3})-$ （式中、 $R^{W3}$ は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつ $V^2$ が、硫黄原子である組み合わせ、

2) Wが、式 $-N(R^{W3})-$ （式中、 $R^{W3}$ は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である組み合わせであり、

より好ましくは、

1) Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、硫黄原子である組み合わせ、

2) Wが、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である組み合わせである。

$R^9$ の好適な例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

$R^9$ のより好適な例としては、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

$R^9$ のさらに好適な例としては、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、下記置換基群fから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

## [置換基群 f]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基。

5  $R^9$ の特に好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、ノルボルナノー 2-イルメチル基、ベンジル基があげられる（ただし、 $R^9$ は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

## [Xの意義]

10 Xは、式 $-C(R^{10}) =$ （式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式 $-CO-R^{12}$ （式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基または窒素原子を意味する。

15 Xの好適な例としては、式 $-C(R^{10a}) =$ （式中、 $R^{10a}$ は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。）で表される基または窒素原子があげられる。

Xのより好適な例としては、式 $-CH=$ で表される基または窒素原子があげられる。

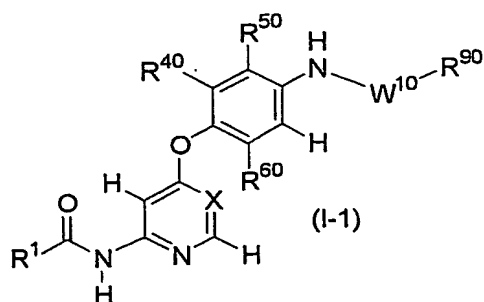
## [Yの意義]

20 Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-N(R^Y) -$ （式中、 $R^Y$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

Yの好適な例としては、酸素原子または式 $-NH-$ で表される基があげられる。

Yのより好適な例としては、酸素原子があげられる。

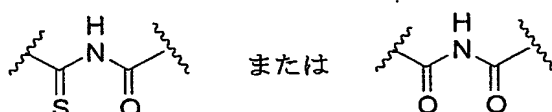
25 一般式 (I) で示される、本発明に係る化合物として、好ましくは下記式 (I-1) で表される化合物をあげることができる。



R<sup>1</sup>およびXは、上記一般式 (I) における R<sup>1</sup>およびXの各意義と同一である。

[W<sup>10</sup>の意義]

5 W<sup>10</sup>は、式



(式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、R<sup>90</sup>と結合する。) で表される基を意味する。

[R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>の意義]

10 R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>の好適な例としては、R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>が、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、

15 R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>のより好適な例としては、R<sup>40</sup>およびR<sup>50</sup>が水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、R<sup>60</sup>が水素原子である。

[R<sup>90</sup>の意義]

20 R<sup>90</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基または5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。ただし、R<sup>90</sup>は、下記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 f]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基。

5  $R^{90}$ の好適な例としては、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基があげられる（ただし、 $R^{90}$ は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

10  $R^{90}$ のより好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、ノルボルナン-2-イルメチル基、ベンジル基があげられる（ただし、 $R^{90}$ は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

一般式 (I) における好ましい化合物として、当該化合物における上記 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $V^1$ 、 $V^2$ 、W、XおよびYの各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

15 一般式 (I-1) における好ましい化合物として、当該化合物における上記 $R^1$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{50}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{90}$ 、 $W^{10}$ およびXの各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

20 一般式 (I) または一般式 (I-1) における好ましい化合物として、具体的には、実施例 3、実施例 13、実施例 22、実施例 28、実施例 38、実施例 39、実施例 52、実施例 100、実施例 170、実施例 172、実施例 174、実施例 178、実施例 179、実施例 180、実施例 181、実施例 182、実施例 183、実施例 184、実施例 185、実施例 188、実施例 189、実施例 190、実施例 191、実施例 192、実施例 193、実施例 194、実施例 195、実施例 196、実施例 201、実施例 208、実施例 209、実施例 219、実施例 221、実施例 223、実施例 224、実施例 225、実施例 245、実施例 246、  
25 実施例 250、実施例 254、実施例 258、実施例 261、実施例 281、実施例 285、実施例 288、実施例 289、実施例 290、実施例 301、実施例

309、実施例311、実施例312、実施例314、実施例322、実施例326、実施例327、実施例329、実施例330、実施例331、実施例334、実施例335、実施例337、実施例339、実施例340、実施例341、実施例342、実施例343、実施例344、実施例345、実施例346、実施例347、実施例349、実施例353、実施例354、実施例362、実施例364、実施例373、実施例376、実施例377、実施例381、実施例383、実施例387、実施例389、実施例390、実施例391、実施例392、実施例393、実施例394、実施例395、実施例396、実施例397および実施例398に記載の化合物をあげることができる。

なお、「置換基群から選ばれる置換基を有していてもよい」とは、置換基群に記載された置換基から任意に選択される1ないし3個の置換基を有していてもよいことを意味する。

本発明に係る化合物は、HGFRチロシンキナーゼ阻害作用を有し（薬理試験例1および3）、HGFR活性化に基づくヒト癌細胞の増殖を阻害することにより（薬理試験例2）、生体内において腫瘍増殖抑制作用を示す（薬理試験例5）。また、本発明に係る化合物は、ヒト癌細胞の遊走を阻害する（薬理試験例4）。さらに本発明に係る化合物は、HGF-HGFRシグナルを介した血管内皮細胞の増殖および管腔形成を阻害する（薬理試験例6および7）。

膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌および血液癌などにおいて、HGFRの過剰発現と癌悪性化（異常増殖、浸潤および転移能亢進）の関与が報告されている（Cancer Research, 54, 5775-5778 (1994)、Biochemical and Biophysical Research Communication, 189, 227-232 (1992)、Oncogene, 7, 181-185 (1992)、Cancer, 82, 1513-1520 (1998)、J. Urology, 154, 293-298 (1995)、Oncology, 53, 392-397 (1996)、Oncogene, 14, 2343-2350 (1999)、Cancer Research, 57, 5391-5398 (1997)、Pathology Oncology Research, 5, 187-191 (1999)、Clinical Cancer Research, 9, 181-187 (2003))。



また、血管内皮細胞上のHGF R活性化により、腫瘍血管新生が促進されることが報告されている (Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995))。

したがって、優れたHGF R阻害作用を有する、本発明に係る化合物は、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

5

発明を実施するための最良の形態

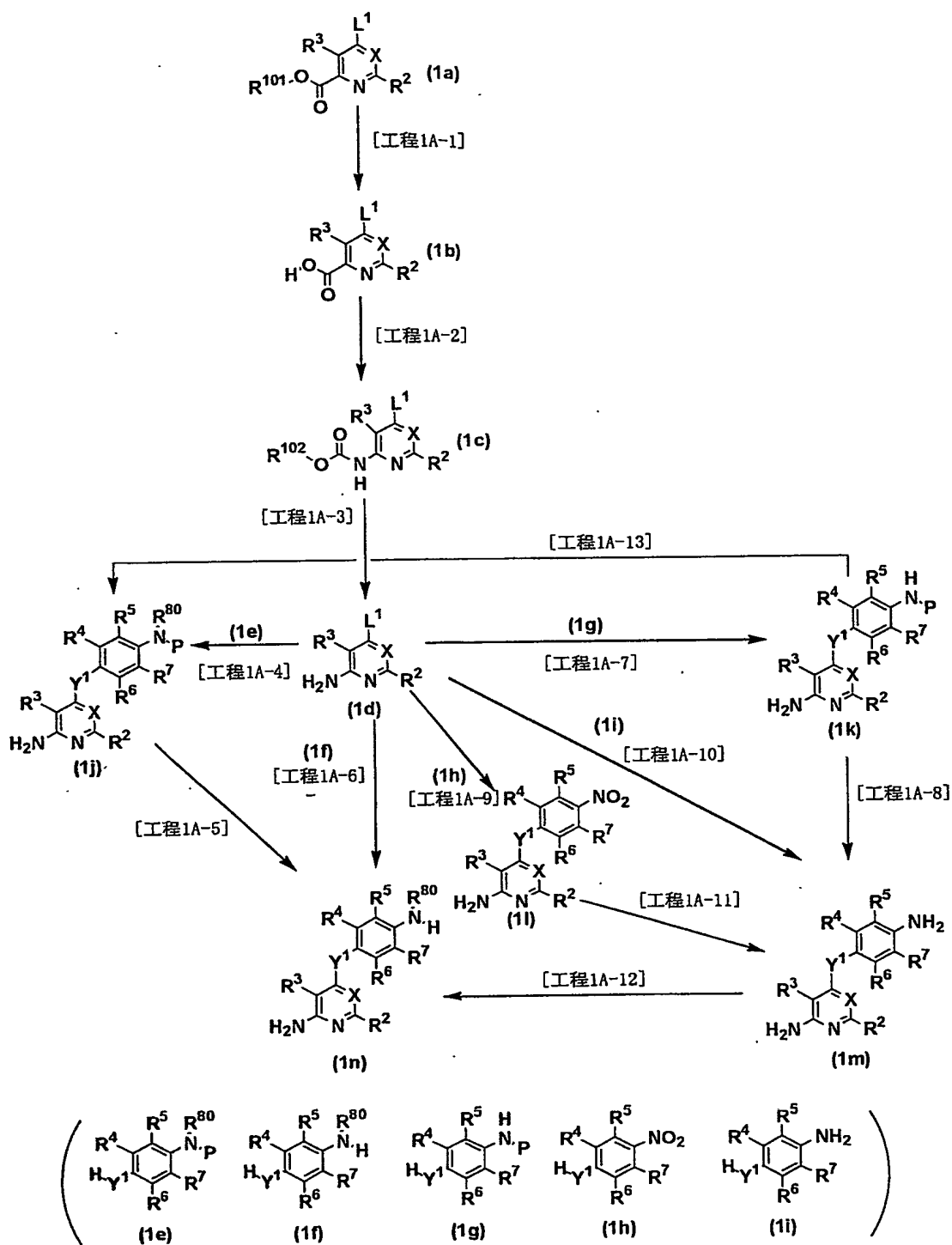
[一般製造方法]

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。ただし、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

10

[製造方法1] 中間体 (1 m) および (1 n) の製造方法

[製造方法1-A] 2-アミノピリジンまたは6-アミノピリミジン誘導体とフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する中間体 (1 m) および (1 n) の製造方法



(式中、Y<sup>1</sup>は、酸素原子、硫黄原子または式-N(R<sup>Y1</sup>)- (式中、R<sup>Y1</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)を意味する。L<sup>1</sup>は、脱離基を意味する。R<sup>101</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基またはベンジル基を意味する。R<sup>102</sup>は、C<sub>1</sub>

—<sub>6</sub>アルキル基、ベンジル基または2—(トリメチルシリル)エチル基を意味する。  
。R<sup>80</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。Pは、アミノ基の保護基を意味する。  
その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(1a)としては、例えば4—ニトロピコリン酸エステル、4—クロロ  
5 ピコリン酸エステル、6—クロロピリミジン—4—カルボン酸エステルなどがあ  
げられる。4—ニトロピコリン酸エステルおよび4—クロロピコリン酸エステル  
は、市販の4—ニトロピコリン酸および4—クロロピコリン酸のエステル化反応  
によって得ることができる(製造例111参照)。6—クロロピリミジン—4—カ  
10 ルボン酸エステルのうち、6—クロロピリミジン—4—カルボン酸メチルエステ  
ルは、Ukr. Khim. Zh., 1982, Vol. 48, p. 67に記載され  
ている(CAS No. 6627-22-1)。また、6—クロロピリミジン—4—  
カルボン酸エステルは、J. Heterocycl. Chem., 1, 130 (1964)に記載の方法に準じて製造することもできる。

化合物(1d)としては、例えば2—アミノ—4—クロロピリジン、4—アミ  
15 ノ—6—クロロピリミジンなどの市販品があげられる。また、化合物(1d)は  
、化合物(1a)を出発原料として、以下の<工程1A-1>、<工程1A-2>  
>および<工程1A-3>を経由して製造することもできる。

化合物(1f)としては、例えばp—メチルアミノフェノール スルフェート  
、N—メチル—1, 4—フェニレンジアミン ジヒドロクロリドなどの市販品が  
20 あげられる。

化合物(1e)は、化合物(1f)の式R<sup>80</sup>NH—で表される基を保護すること  
により得ることができる。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。  
。例えば、化合物(1f)とエチル クロロホルメート、メチル クロロホルメ  
ート、ベンジル クロロホルメート、ジ—t—ブチル ジカーボネートまたは無  
25 水トリフルオロ酢酸などとの反応により、化合物(1e)を得ることができる。

化合物(1g)としては、例えばアセトアミノフェン、N—(ヒドロキシフェ

ニル) ホルムアミド、4-(N-*t*-ブトキシカルボニルアミノ) フェノール、4-トリフルオロアセトアミドフェノール、4-アセトアミドチオフェノール、4-(メチルカルバミル) アニリン、4-(*t*-ブチルカルバミル) アニリンなどの市販品があげられる。

5 化合物(1 h) としては、例えば4-ニトロフェノール、2-クロロ-4-ニトロフェノール、2-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-メチル-4-ニトロフェノール、4-ニトロチオフェノール、4-ニトロアニリン、2-メトキシ-4-ニトロアニリンなどの市販品があげられる。

10 化合物(1 i) としては、例えば4-アミノフェノール、4-アミノ-3-クロロフェノール ヒドロクロリド、4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール、4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノール、5-アミノ-2-ヒドロキシベンゾニトリル、4-アミノチオフェノール、*p*-フェニレンジアミン、2, 5-ジアミノアニソール スルフェートなどの市販品があげられる。

15 また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程1 A-1>

本工程は、化合物(1 a) から化合物(1 b) を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水などを用いることができる。反応温度は0℃  
20 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程1 A-2>

本工程は、化合物(1 b) の化合物(1 c) への転位反応の工程である。化合物(1 b) にアジ化ジフェニルホスホリルおよびトリエチルアミン存在下、式R<sup>102</sup>-OHで表されるアルコールを反応させると化合物(1 c) を得ることができる。R<sup>102</sup>の好適な例としては、*t*-ブチル基、ベンジル基、2-(トリメチ  
25

ルシリル) エチル基などがあげられる。溶媒は、*t*-ブタノール、ベンジルアルコールのほか、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

5      <工程1A-3>

本工程は、化合物(1c)から脱カルバメート反応により化合物(1d)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件、具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

10      <工程1A-4><工程1A-6><工程1A-7><工程1A-9><工程1A-10>

本工程は、化合物(1d)と化合物(1e)、(1f)、(1g)、(1h)または(1i)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1j)、(1n)、(1k)、(1l)または(1m)を得る工程である。溶媒としては、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

25      <工程1A-5>

本工程は、化合物(1j)の脱保護により化合物(1n)を得る工程である。

通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件を用いることができる。具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応などが適用できる。また、保護基がベンジ  
5 ルオキシカルボニル基であり、かつ $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{10}$ が塩素原子、  
臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラ  
ジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応なども用いることが  
できる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N  
，N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加  
10 熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程1A-8>

本工程は、化合物(1k)の脱保護により化合物(1m)を得る工程である。

<工程1A-5>と同様の条件を用いることができる。

#### <工程1A-11>

15 本工程は、化合物(1l)のニトロ基を還元し、化合物(1m)を得る工程で  
ある。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件  
、具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、もしくは鉄-酢酸などによる還元  
が適用できる。 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{10}$ が塩素原子、臭素原子、ヨウ素  
原子のいずれでもない場合は、水酸化パラジウムまたはパラジウム炭素を触媒と  
20 した接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、  
エタノール、水、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフ  
ランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は  
10分から30時間である。

#### <工程1A-12>

25 本工程は、化合物(1m)のアルキル化により、化合物(1n)を得る工程で  
ある。アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子を $C_{1-}$

。アルキル基へと変換することができる。この際還元剤として、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができ、溶媒として、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。

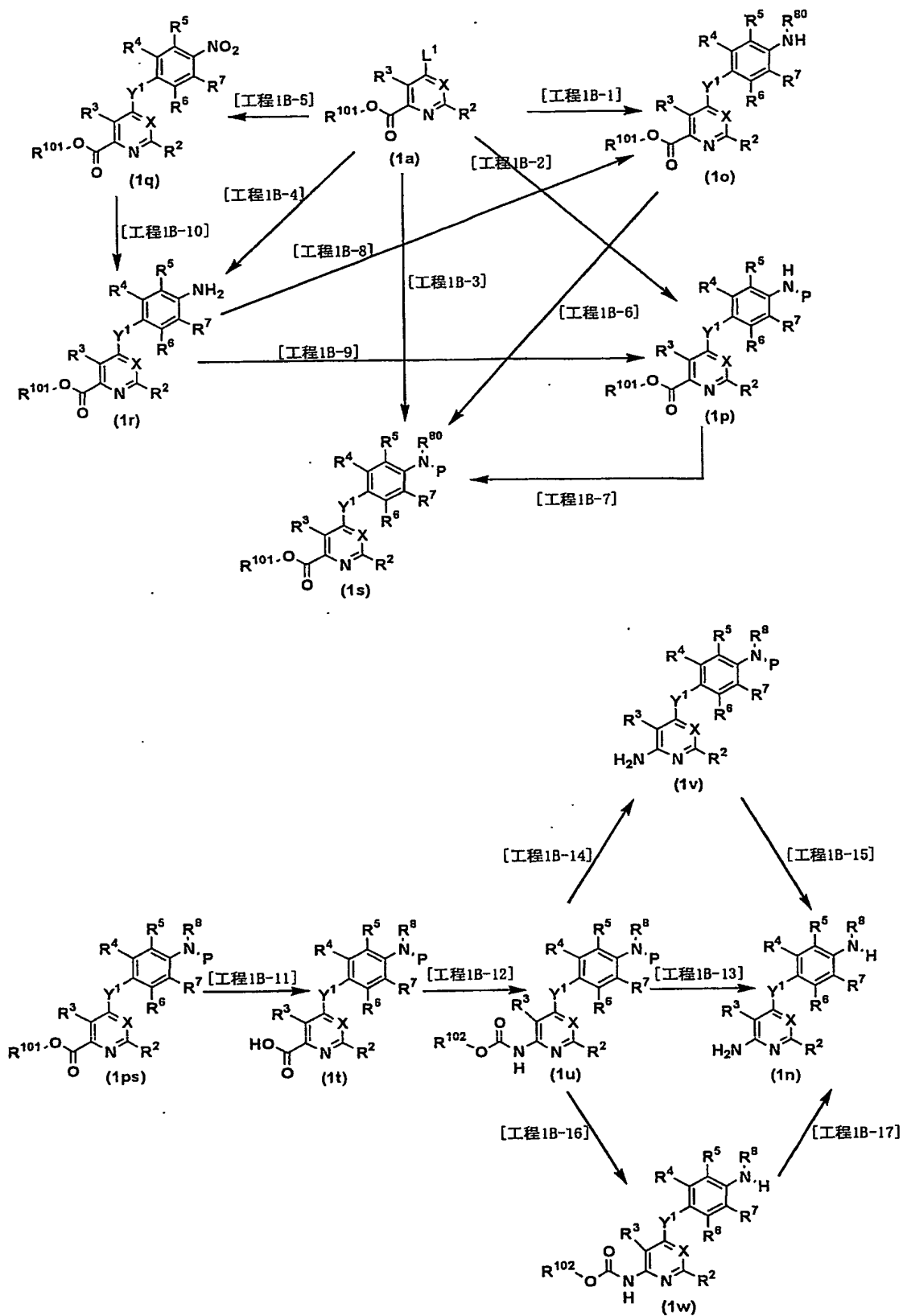
5       また、Tetrahedron, 47 (16), 2683 (1991)に記載の、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムなどで還元する方法なども用いることができる。具体的には例えば、化合物(1m)と1-  
10       (ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾトリアゾールとの反応により得られる、ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、R<sup>80</sup>がメチル基である化合物(1n)を得ることができる。  
ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を得る工程では、溶媒として、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN,N-ジメチルホルムアミド、酢酸、水との混合溶媒などを用いることができる。反  
15       応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。水素化ホウ素ナトリウムによる還元工程では、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN,N-ジメチルホルムアミドとの混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### 20       <工程1A-13>

本工程は、化合物(1k)のアルキル化により化合物(1j)を得る、(1j)の別途製造方法である。炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ハロゲン化アルキルなどを反応させて、化合物(1j)を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いるこ  
25       とができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

[製造方法 1-B] ピリジン-2-カルボン酸エステルまたはピリミジン-6-カルボン酸エステルとフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する、中間体 (1 n) の製造方法





(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程 1 B-1><工程 1 B-2><工程 1 B-3><工程 1 B-4><工程 1 B-5>

本工程は、化合物 (1 a) と化合物 (1 f)、(1 g)、(1 e)、(1 i) または  
5 (1 h) とのカップリング反応により、それぞれ化合物 (1 o)、(1 p)、(1 s)、(1 r) または (1 q) を得る工程である。<工程 1 A-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程 1 B-6>

本工程は、化合物 (1 o) のアミノ基を保護し、化合物 (1 s) を得る工程である。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。具体的には例えば、  
10 エチル クロロホルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロホルメート、ジ-tert-ブチル ジカーボネート、無水トリフルオロ酢酸などとの反応を用いることができる。反応系内に、塩基を加えてもよく、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸  
15 カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン、水、ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 1 B-7>

本工程は、化合物 (1 p) をアルキル化し、化合物 (1 s) を得る工程である。  
20 。<工程 1 A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程 1 B-8>

本工程は、化合物 (1 r) をアルキル化し、化合物 (1 o) を得る工程である。  
。<工程 1 A-12>と同様の方法を用いることができる。

25 <工程 1 B-9>

本工程は、化合物 (1 r) のアミノ基を保護し、化合物 (1 p) を得る工程で

ある。＜工程 1 B－6＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B－10＞

本工程は、化合物（1 q）のニトロ基を還元し、化合物（1 r）を得る工程である。＜工程 1 A－11＞と同様の方法を用いることができる。

5      ＜工程 1 B－11＞

本工程は、化合物（1 p s）（化合物（1 p s）は、[製造方法 1－B]に記載の化合物（1 p）および化合物（1 s）を意味する。）から化合物（1 t）を得る工程である。＜工程 1 A－1＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B－12＞

10      本工程は、化合物（1 t）から化合物（1 u）を得る工程である。＜工程 1 A－2＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B－13＞

15      本工程は、化合物（1 u）の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」を脱保護し、化合物（1 n）を得る工程である。保護基の種類に応じて、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応などを適宜組み合わせて行うことにより、化合物（1 n）を得ることができる。

20      ＜工程 1 B－14＞＜工程 1 B－16＞

本工程は、化合物（1 u）の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」のうち、1箇所のみを脱保護し、それぞれ化合物（1 v）または（1 w）を得る工程である。2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」と「P」が異なる場合にのみ適用できる。具体的には例えば、式 $R^{102}-O-C(=O)-$ で表される基が2－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基であり、Pがベンジルオキシカルボニル基の場合、テトラブチルアンモニウムフルオリドに

25

よる脱保護反応または接触水素添加反応による脱保護反応により、1箇所の保護基のみを選択的に脱保護することができる。

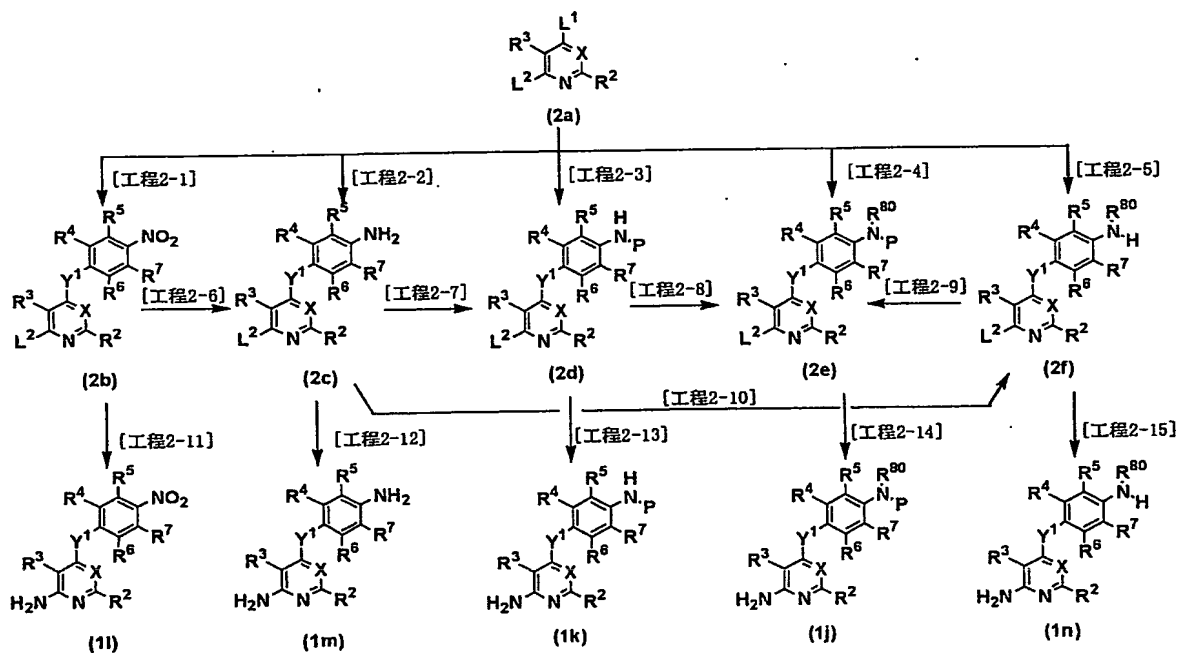
<工程1B-15>

本工程は、化合物(1v)を脱保護し、化合物(1n)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

<工程1B-17>

本工程は、化合物(1w)を脱保護し、化合物(1n)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

[製造方法2] 4位と、2位または6位にそれぞれ脱離基 $L^1$ および $L^2$ を有するピリジンまたはピリミジン誘導体(2a)からの、中間体(1l)、(1m)、(1k)、(1j)、(1n)の別途製造方法



(式中、 $L^2$ は、脱離基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(2a)としては、例えば4,6-ジクロロピリミジン、2-クロロ-4-ニトロピリジン、2,4-ジクロロピリジンなどの市販品があげられる。ま

た、化合物（２ a）は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

<工程 2-1><工程 2-2><工程 2-3><工程 2-4><工程 2-5>

本工程は、化合物（２ a）と化合物（１ h）、（１ i）、（１ g）、（１ e）または（１ f）とのカップリングにより、それぞれ化合物（２ b）、（２ c）、（２ d）、（２ e）または（２ f）を得る工程である。（２ a）においては、 $L^1$ は $L^2$ より反応性の高い置換基が好ましい。具体的には例えば、 $L^1$ はニトロ基、 $L^2$ は塩素原子の組み合わせなどがこれに相当する。本工程には、<工程 1 A-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程 2-6>

本工程は、化合物（２ b）のニトロ基を還元し、化合物（２ c）を得る工程である。一般的に利用される、ニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件を用いることができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、または鉄-酢酸などによる還元などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

<工程 2-7>

本工程は、化合物（２ c）のアミノ基を保護し、化合物（２ d）を得る工程である。<工程 1 B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程 2-8>

本工程は、化合物（２ d）をアルキル化し、化合物（２ e）を得る工程である。<工程 1 A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程 2-9>

本工程は、化合物（２ f）のアミノ基を保護し、化合物（２ e）を得る工程である。<工程 1 B-6>と同様の方法を用いることができる。

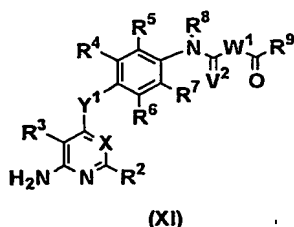
<工程 2-10>

本工程は、化合物(2c)をアルキル化し、化合物(2f)を得る工程である。  
 <工程1A-12>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-11><工程2-12><工程2-13><工程2-14><工程2-15>

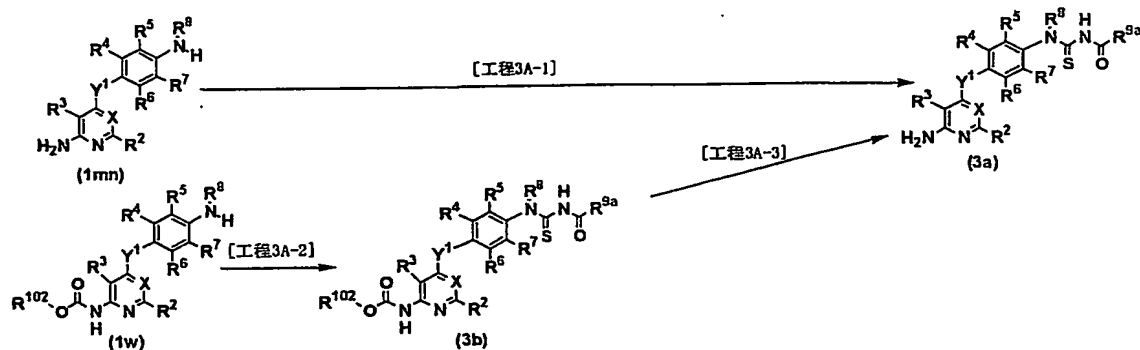
- 5 本工程は、化合物(2b)、(2c)、(2d)、(2e)または(2f)の脱離基 $L^2$ をアミノ基に変換し、それぞれ化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)を得る工程である。本工程は、封管中で、例えばアンモニア-エタノール溶液などを用いて行うことができる。反応温度は加熱還流の温度であり、反応時間は10分から100時間である。

- 10 [製造方法3] 式(XI)で表される中間体の製造方法



- 15 (式中、 $W^1$ は、単結合、式 $-C(R^{W1})(R^{W2})-$ (式中、 $R^{W1}$ および $R^{W2}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基または式 $-NH-$ 基で表される基を意味する。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[製造方法3-A] 式(XI)で表される中間体のうち、 $V^2$ が硫黄原子、 $W^1$ が式 $-NH-$ で表される基、 $R^9$ が $R^{9a}$ である中間体(3a)の製造方法



(式中、 $R^{9a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出ているものに限る）、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基（ただし、 $R^{9a}$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{9a}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

### <工程3A-1>

本工程は、化合物(1mn)（化合物(1mn)は、上記[製造方法1-A]に記載の化合物(1m)および化合物(1n)を意味する。以下、同じ。）より、アシルチオウレア誘導体(3a)を得る工程である。本反応には例えば、式 $R^{9a}-C(=O)-NCS$ で表されるアシルイソチオシアネートを、化合物(1mn)と反応させる方法などが用いられる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン-メタノール混合溶媒、トルエン-エタノール混合溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。 $R^{9a}$ 中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱保護を適宜行うことができる。

なお、式 $R^{9a}-C(=O)-NCS$ で表されるアシルイソチオシアネートは、式 $R^{9a}-C(=O)-Cl$ で表される酸クロライドとチオシアン酸カリウムとの反応により得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、酢酸エチルなどが用いられる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から

100時間である。

### <工程3A-2>

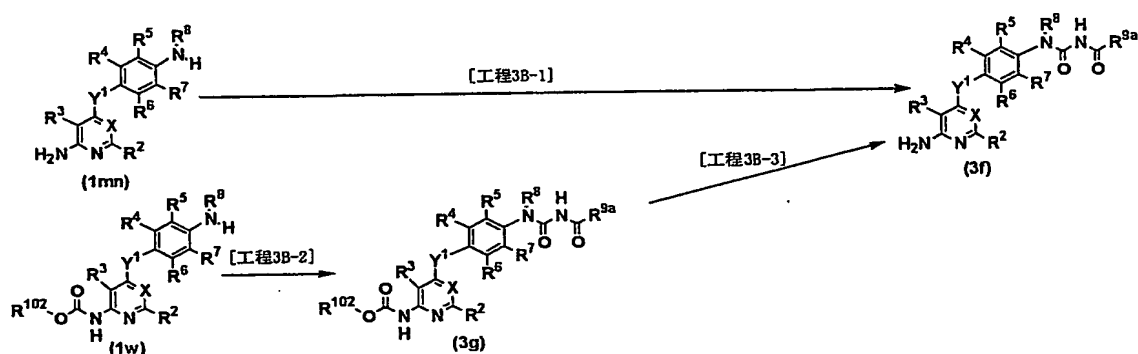
本工程は、化合物(1w)から化合物(3b)を得る工程である。<工程3A-1>と同様の方法を用いることができる。

### 5 <工程3A-3>

本工程は、化合物(3b)の脱保護により化合物(3a)を得る工程である。

<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

[製造方法3-B]式(XI)で表される中間体のうち、 $V^2$ が酸素原子、 $W^1$ が式-NH-で表される基、 $R^9$ が $R^{9a}$ である中間体(3f)の製造方法



10

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

### <工程3B-1>

本工程は、化合物(1mn)より、アシルウレア誘導体(3f)を得る工程である。例えば式 $R^{9a}-C(=O)-NCO$ で表されるアシルイソシアネートを、化合物(1n)と反応させる方法などを用いることができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。 $R^{9a}$ 中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱保護を適宜行うことができる。

15

20

なお、式 $R^{9a}-C(=O)-NCO$ で表されるアシルイソシアネートは、式 $R^{9a}-C(=O)-NH_2$ で表される酸アミドとオギザリルクロリドとの反応に



より得ることができる。溶媒としては、1, 2-ジクロロエタンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は1時間から100時間である。

<工程3B-2>

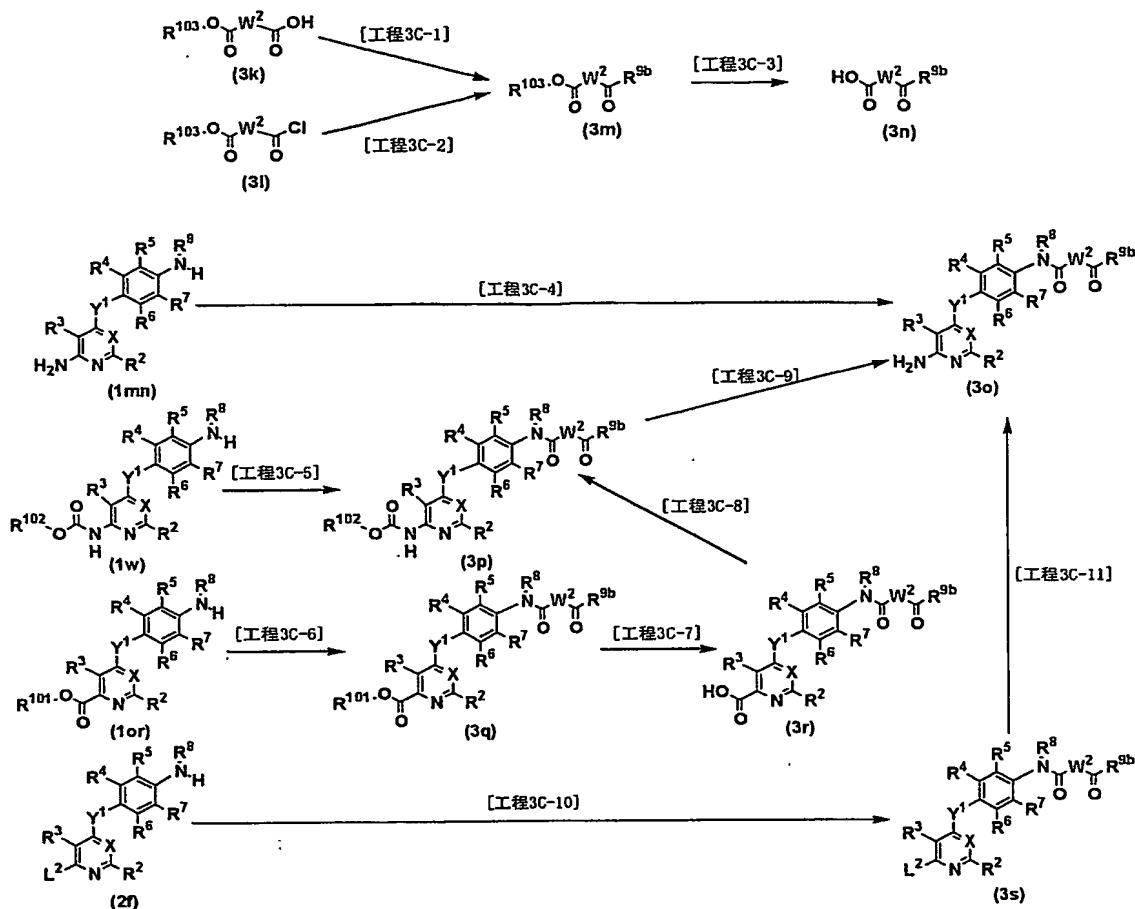
- 5 本工程は、化合物(1w)より、アシルウレア誘導体(3g)を得る工程である。<工程3B-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3B-3>

本工程は、化合物(3g)の脱保護により化合物(3f)を得る工程である。

<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

- 10 [製造方法3-C] 式(XI)で表される中間体のうち、 $V^2$ が酸素原子、 $W^1$ が $W^2$  (式中、 $W^2$ は、単結合、式 $-C(R^{W1})(R^{W2})-$  (式中、 $R^{W1}$ および $R^{W2}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基、 $R^9$ が $R^{9b}$ である中間体(3o)の製造方法



(式中、 $R^{103}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基またはベンジル基を意味する。 $R^{9b}$ は3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する)で表される基(ただし、 $R^{9b}$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{9b}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。

化合物(3k)としては、例えばベンジル マロネート、モノーベンジル 2-フルオロマロネートなどの市販品があげられる。

化合物(3l)としては、例えばエチル マロニルクロライド、メチル マロ

ニルクロライド、エチル オギザリルクロライド、メチル オギザリルクロライドなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程 3 C-1>

5 本工程は、化合物 (3 k) と式  $R^{9b}-H$  で表されるアミンもしくはその塩との縮合反応により、化合物 (3 m) を得る工程である。カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### 15 <工程 3 C-2>

本工程は、化合物 (3 l) と式  $R^{9b}-H$  で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物 (3 m) を得る工程である。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### 20 <工程 3 C-3>

本工程は、化合物 (3 m) から化合物 (3 n) を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウムなどを用いることができる。なお、 $R^{10a}$  がベンジル基で、かつ  $R^{9b}$  上に置換基として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを含まない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒

25

としては、メタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3C-4>

- 5 本工程は、化合物(1mn)と化合物(3n)の縮合反応により、化合物(3o)を得る工程である。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用
- 10 いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3C-5><工程3C-6><工程3C-10>

- 15 本工程は、化合物(1w)、(1or)(化合物(1or)は、上記[製造方法1-B]に記載の化合物(1o)および化合物(1r)を意味する。以下、同じ。)または(2f)より、それぞれ化合物(3p)、(3q)または(3s)を得る工程である。<工程3C-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程3C-7>

- 20 本工程は、化合物(3q)から化合物(3r)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3C-8>

本工程は、化合物(3r)の化合物(3p)への転位反応の工程である。<工程1A-2>と同様の方法を用いることができる。

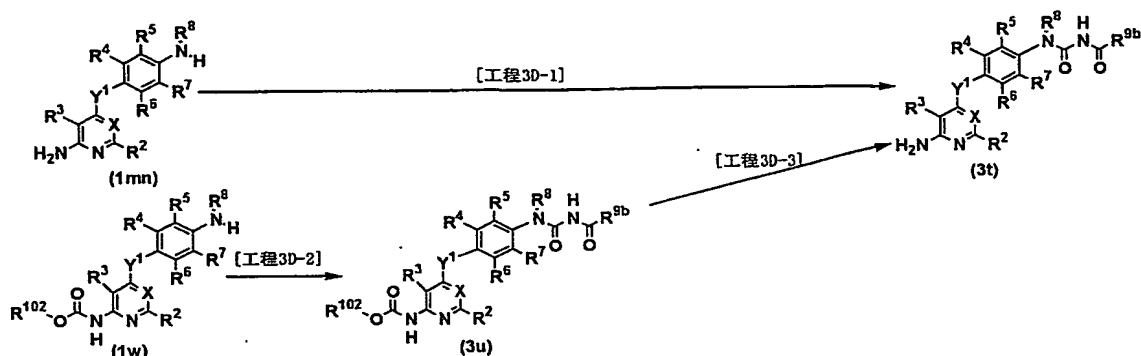
<工程3C-9>

- 25 本工程は、化合物(3p)の脱保護により化合物(3o)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

## &lt;工程 3 C - 1 1 &gt;

本工程は、化合物 (3 s) の脱離基  $L^2$  をアミノ基に変換し、化合物 (3 o) を得る工程である。<工程 2 - 1 1 >と同様の方法を用いることができる。

[製造方法 3 - D] 式 (X I) で表される中間体のうち、 $V^2$  が酸素原子、 $W^1$  が式 -NH- で表される基、 $R^9$  が  $R^{9b}$  である中間体 (3 t) の合成方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

## &lt;工程 3 D - 1 &gt;

本工程は、化合物 (1 mn) から化合物 (3 t) を得る工程である。化合物 (1 mn) を N-(クロロカルボニル) イソシアネートまたはフェニル イソシアネートホルメートと反応させ、ついで式  $R^{9b}-H$  で表されるアミンと反応させる方法などが用いられる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は  $0^{\circ}C$  から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

## &lt;工程 3 D - 2 &gt;

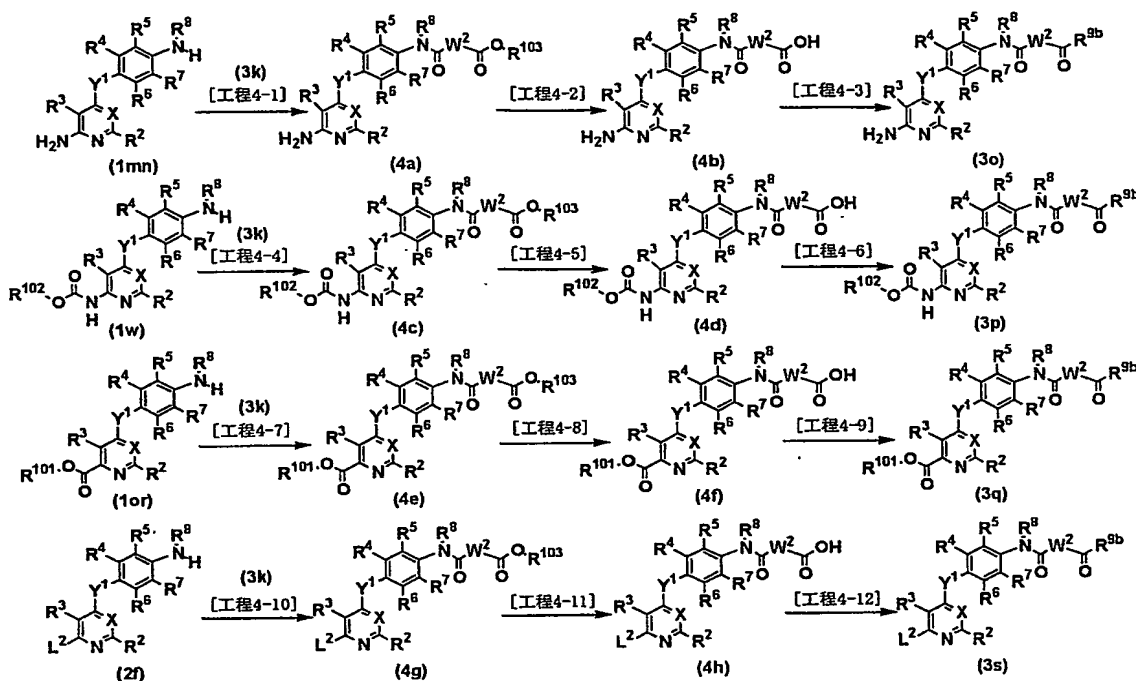
本工程は、化合物 (1 w) から化合物 (3 u) を得る工程である。<工程 3 D - 1 >と同様の方法を用いることができる。

## &lt;工程 3 D - 3 &gt;

本工程は、化合物 (3 u) の脱保護により化合物 (3 t) を得る工程である。<工程 1 A - 5 >と同様の方法を用いることができる。

なお、R<sup>9b</sup>で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、またはY<sup>1</sup>が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、この工程の後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

5 [製造方法 4] 製造方法 3-C における各種中間体合成の別法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程 4-1><工程 4-4><工程 4-7><工程 4-10>

本工程は、化合物（1 m n）、（1 w）、（1 o r）または（2 f）と化合物（3  
10 k）との縮合反応により、それぞれ化合物（4 a）、（4 c）、（4 e）または（4  
g）を得る工程である。＜工程 3 C－4＞と同様の方法を用いることができる。

<工程4-2><工程4-5><工程4-8><工程4-11>

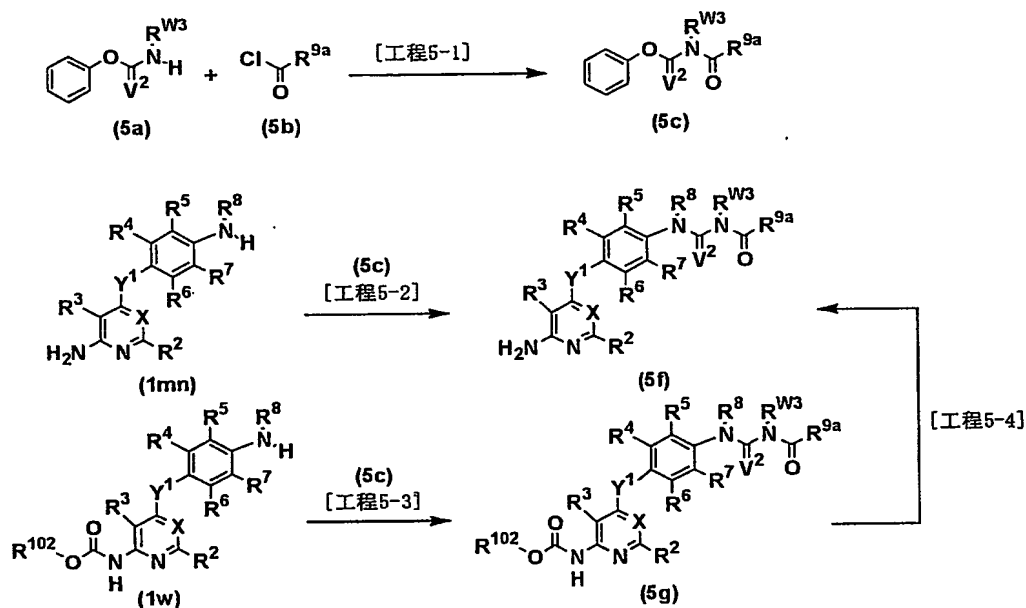
本工程は、化合物（４ a）、（４ c）、（４ e）または（４ g）からそれぞれ化合物（４ b）、（４ d）、（４ f）または（４ h）を得る工程である。＜工程 1 A-1＞と同様の方法を用いることができる。ただし、＜工程 4-5＞および＜工程 4-8＞においては、ピリジン 2 位アミノ基またはカルボキシル基の保護基が脱保

護されない条件で、脱保護を行う。具体的には例えば、 $R^{101}$ または $R^{102}$ が $C_{1-6}$ アルキル基または2-(トリメチルシリル)エチル基で、 $R^{103}$ がベンジル基の場合、接触水素添加反応を行うことで、化合物(4d)または(4f)を得ることができる。

5 <工程4-3><工程4-6><工程4-9><工程4-12>

本工程は、化合物(4b)、(4d)、(4f)または(4h)と、式 $R^{9b}-H$ で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、それぞれ化合物(3o)、(3p)、(3q)または(3s)を得る工程である。<工程3C-1>と同様の方法を用いることができる。

10 [製造方法5] 中間体(5f)の製造方法



(式中、 $R^{W3}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

15 化合物(5a)は、式 $R^{W3}-NH$ で表されるアミンとフェニルクロロホルメートまたはフェニルクロロチオホルメートより、WO 02/32872 (製造方法16、製造例316-1もしくは製造例316-2)に記載の方法または J. Org. Chem., 2000, 65 (19), 6237に記載の方法に準じ

て製造することができる。なお、式 $R^{w3}-NH$ で表されるアミンは、市販品を用いることができる。

化合物(5b)は、式 $R^{9a}-C(=O)-OH$ で表されるカルボン酸と塩化チオニルなどとの反応により得ることができる。なお、式 $R^{9a}-C(=O)-OH$ で表されるカルボン酸は、市販品を用いることができる。

#### <工程5-1>

本工程は、化合物(5b)を用いたアシル化により、化合物(5a)から化合物(5c)を得る工程である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程5-2><工程5-3>

本工程は、化合物(1mn)または(1w)と、化合物(5c)との反応により、それぞれ化合物(5f)または(5g)を得る工程である。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、 $R^{9a}$ で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、または $Y^1$ が式 $-NH-$ で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

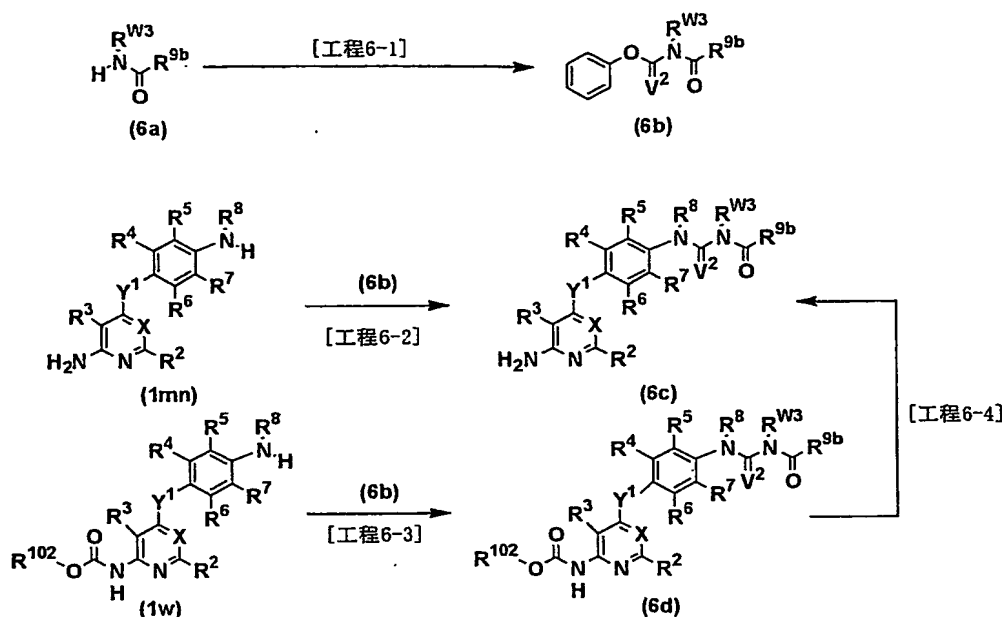
#### <工程5-4>

本工程は、化合物(5g)の脱保護により化合物(5f)を得る工程である。

<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

[製造方法6] 中間体(6c)の製造方法





(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(6a)は、式 $\text{R}^{\text{W}3}-\text{NH}$ で表されるアミンと式 $\text{R}^{\text{9b}}-\text{H}$ で表されるアミンとのウレア形成反応により得ることができる。Synthesis, 1189 (1997)に記載の方法に準じて製造することができる。式 $\text{R}^{\text{W}3}-\text{NH}$ で表されるアミンおよび式 $\text{R}^{\text{9b}}-\text{H}$ で表されるアミンは、市販品を用いることができる。

#### <工程6-1>

本工程は、化合物(6a)から化合物(6b)を得る工程である。試薬としてフェニル クロロホルメートまたはフェニル クロロチオノホルメートを用いる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程6-2><工程6-3>

本工程は、化合物(1mn)または(1w)と、化合物(6b)との反応により、それぞれ化合物(6c)または(6d)を得る工程である。溶媒としては、

N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

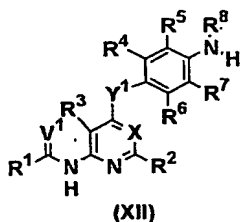
- 5      なお、R<sup>9b</sup>で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、またはY<sup>1</sup>が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

<工程6-4>

- 10      本工程は、化合物(6d)の脱保護により化合物(6c)を得る工程である。

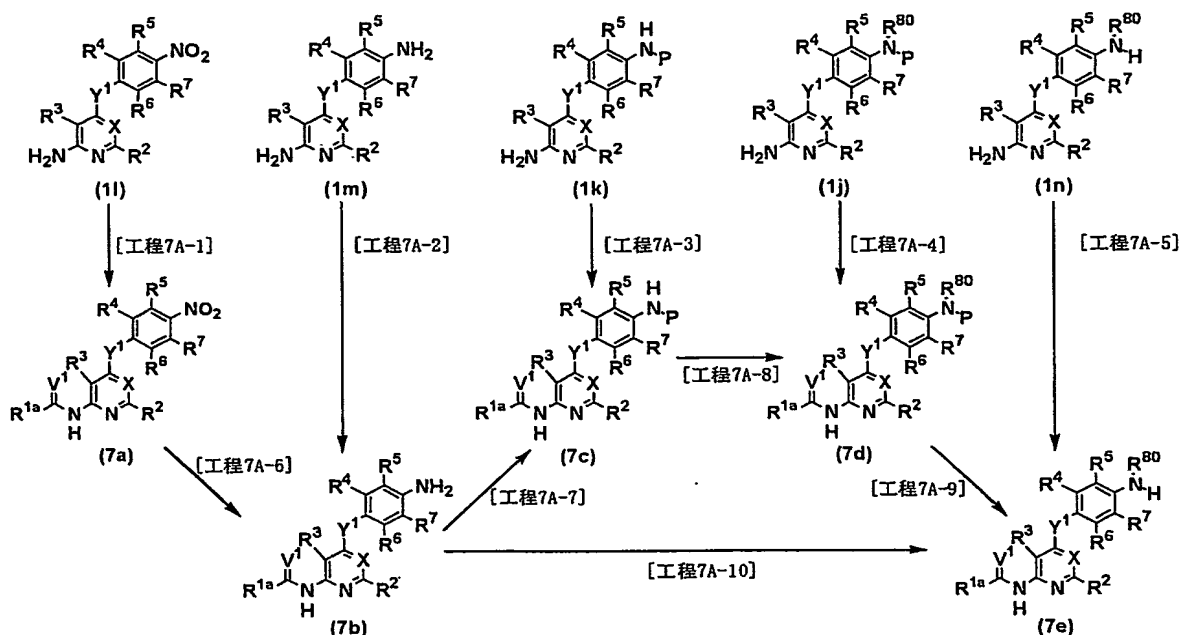
<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

[製造方法7] 式(XII)で表される中間体の製造方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

- 15      [製造方法7-A] 式(XII)で表される中間体のうち、R<sup>1</sup>がR<sup>1a</sup>である中間体(7e)の製造方法



(式中、R<sup>1a</sup>は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>（式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、上記定義と同意義を意味する）で表される基（R<sup>1a</sup>は上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R<sup>1a</sup>中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程7A-1><工程7A-2><工程7A-3><工程7A-4><工程7A-5>

本工程は、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)からそれぞれ化合物(7a)、(7b)、(7c)、(7d)または(7e)を得る工程である。例えば、式Ar-OC(=O)-Clで表される化合物、式Ar-OC(=S)-Clで表される化合物（式中、Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニル基を意味する。）などを用いて、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした

後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物 (1 l)、  
(1 m)、(1 k)、(1 j) または (1 n) にカルバメート誘導体、チオカルバメ  
ート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、対  
応するウレア誘導体、チオウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては  
5、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムア  
ミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また  
、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもで  
き、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミ  
ンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナ  
トリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は 0℃から加熱還流の  
10 温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

なお、上記工程後、R<sup>1a</sup>上の置換基変換を行うため、一般に用いられている酸  
化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保  
護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。具体的  
15 には例えば、化合物 (1 l)、(1 k) または (1 j) とケトンまたはアルデヒド  
を有するアミンとを反応させた後、さらにアミンとの還元的アミノ化反応により  
、R<sup>1a</sup>上にアミン側鎖を導入する方法などが当てはまる。この際還元剤としてシ  
アノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用  
いることができる。溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロ  
20 メタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。あるいは、化合物 (1 l)、  
(1 k) または (1 j) とエステルを有するアミンとを反応させて得られる化合  
物のエステル部分を、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、  
水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用いてア  
ミド誘導体に変換することもできる。この際溶媒として、N, N-ジメチルホル  
ムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。縮合剤としては 1-  
25 エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1 H-

1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ))  
ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応温度は0  
℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程7A-6>

5 本工程は、化合物(7a)の還元により、化合物(7b)を得る工程である。

<工程1A-11>と同様に行うことができる。

<工程7A-7>

本工程は、化合物(7b)のアミノ基を保護し、化合物(7c)を得る工程で  
ある。<工程1B-6>と同様に行うことができる。

10 <工程7A-8>

本工程は、化合物(7c)のアルキル化により、化合物(7d)を得る工程で  
ある。<工程1A-13>と同様に行うことができる。

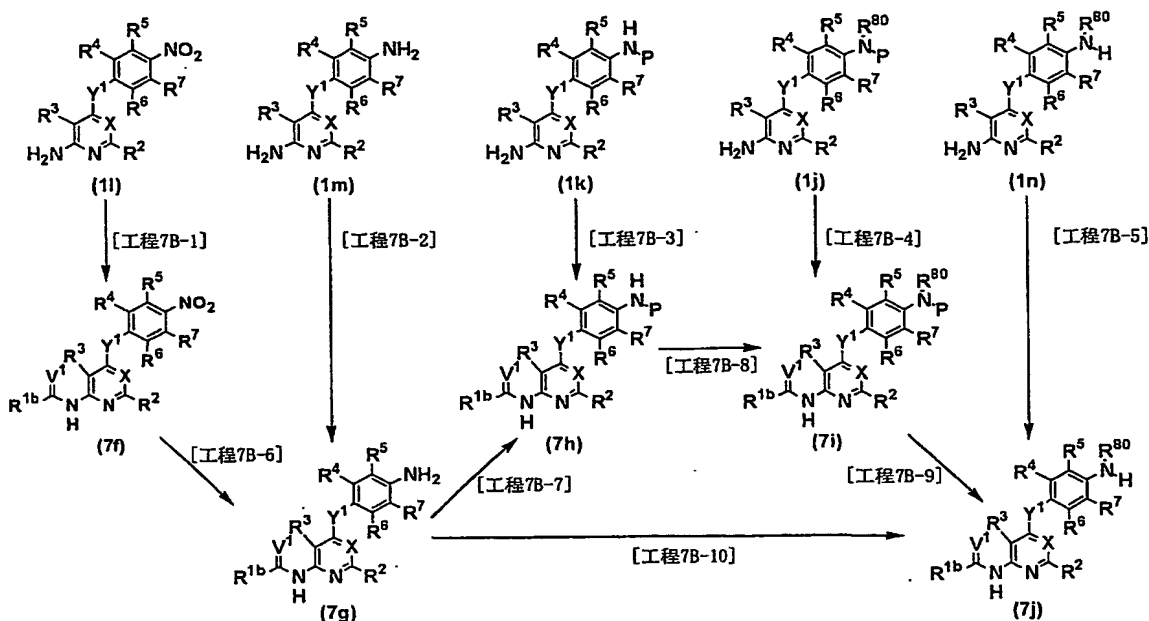
<工程7A-9>

15 本工程は、化合物(7d)の脱保護により、化合物(7e)を得る工程である。  
。<工程1A-5>と同様に行うことができる。

<工程7A-10>

本工程は、化合物(7b)のアルキル化により、化合物(7e)を得る工程で  
ある。<工程1A-12>と同様に行うことができる。

20 [製造方法7-B] 式(XII)で表される中間体のうち、R<sup>1</sup>がR<sup>1b</sup>である中  
間体(7j)の製造方法



(式中、 $R^{1b}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出ているものに限る）、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基（ $R^{1b}$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{1b}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程7B-1><工程7B-2><工程7B-3><工程7B-4><工程7B-5>

本工程は、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)よりそれぞれ化合物(7f)、(7g)、(7h)、(7i)または(7j)を得る工程である。具体的には、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反

応させる方法、あるいは化合物 (1 l)、(1 m)、(1 k)、(1 j) または (1 n) とカルボン酸とを、例えば (1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下、反応させる方法を用いることにより、化合物 (7 f)、(7 g)、(7 h)、(7 i) または (7 j) を得ることができる。また、チオアミド誘導体を得るには、アミド誘導体合成後、ローソン試薬 (Org. Synth., 1990, VII, 372; J. Org. Chem., 1990, 55 (14), 4484) などを用いてチオアミド誘導体へ変換することもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、R<sup>1b</sup>上の置換基変換を行うため、上記「製造方法7-A」の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

#### <工程7B-6>

本工程は、化合物 (7 f) の還元により、化合物 (7 g) を得る工程である。<工程1A-11>と同様に行うことができる。

#### <工程7B-7>

本工程は、化合物 (7 g) のアミノ基を保護し、化合物 (7 h) を得る工程である。<工程1B-6>と同様に行うことができる。

#### <工程7B-8>

本工程は、化合物 (7 h) のアルキル化により、化合物 (7 i) を得る工程で

ある。＜工程 1 A-1 3＞と同様に行うことができる。

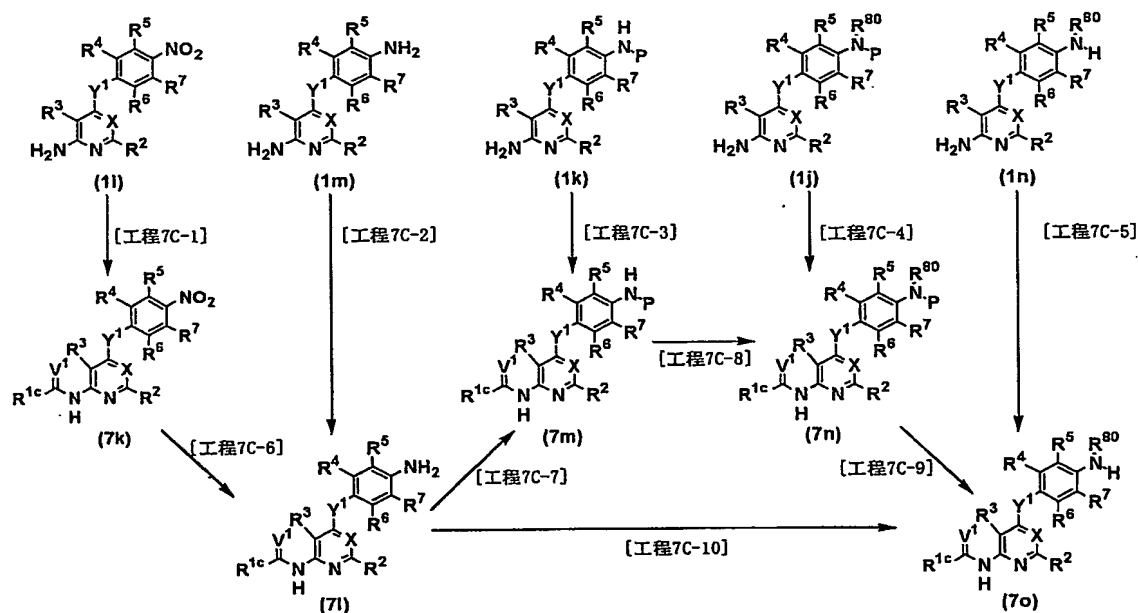
# ＜工程 7 B-9＞

本工程は、化合物（7 i）の脱保護により、化合物（7 j）を得る工程である。＜工程 1 A-5＞と同様に行うことができる。

# 5      ＜工程 7 B-10＞

本工程は、化合物（7 g）のアルキル化により、化合物（7 j）を得る工程である。＜工程 1 A-1 2＞と同様に行うことができる。

〔製造方法 7-C〕式（X I I）で表される中間体のうち、 $R^1$ が $R^{1c}$ である中間体（7 o）の製造方法



（式中、 $R^{1c}$ は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（ $R^{1c}$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{1c}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

＜工程 7 C-1＞＜工程 7 C-2＞＜工程 7 C-3＞＜工程 7 C-4＞＜工程 7 C-5＞



本工程は、化合物 (1 l)、(1 m)、(1 k)、(1 j) または (1 n) からそれぞれ化合物 (7 k)、(7 l)、(7 m)、(7 n) または (7 o) を得る工程である。化合物 (1 l)、(1 m)、(1 k)、(1 j) または (1 n) とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキル ジカーボネートなどと反応させて、  
5 化合物 (7 k)、(7 l)、(7 m)、(7 n) または (7 o) を得ることができる。  
塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、  
10 クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

なお、上記工程後、 $R^{1\circ}$  上の置換基変換を行うため、上記 [製造方法 7-A] の<工程 7 A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

#### <工程 7 C-6>

本工程は、化合物 (7 k) の還元により、化合物 (7 l) を得る工程である。

<工程 1 A-11>と同様に行うことができる。

#### <工程 7 C-7>

本工程は、化合物 (7 l) のアミノ基を保護し、化合物 (7 m) を得る工程である。<工程 1 B-6>と同様に行うことができる。

#### <工程 7 C-8>

本工程は、化合物 (7 m) のアルキル化により、化合物 (7 n) を得る工程である。<工程 1 A-13>と同様に行うことができる。

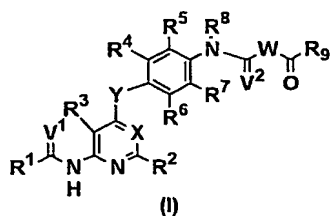
#### <工程 7 C-9>

本工程は、化合物（7 n）の脱保護により、化合物（7 o）を得る工程である。  
 <工程 1 A-5>と同様に行うことができる。

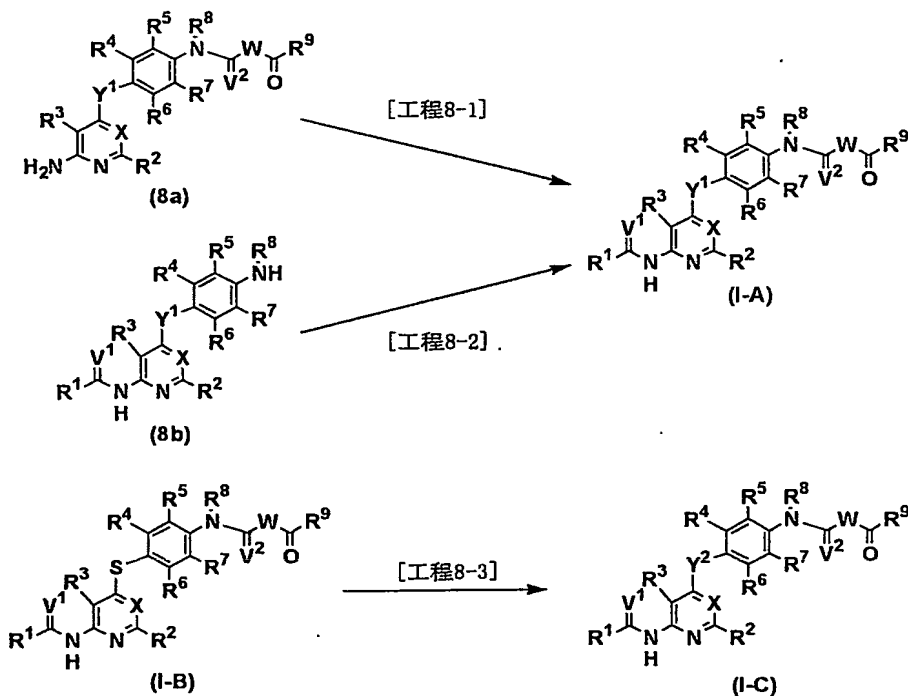
<工程 7 C-10>

本工程は、化合物（7 1）のアルキル化により、化合物（7 o）を得る工程である。  
 5 <工程 1 A-12>と同様に行うことができる。

[製造方法 8] 式（I）で表される本発明の化合物の製造方法



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)



10 (式中、Y<sup>2</sup>は、スルフィニル基またはスルホニル基を意味する。その他各記号は上記定義と同意義を意味する。)

<工程 8-1>

本工程は、化合物（８a）、すなわち上記中間体（X I）から本発明の化合物（I-A）を得る工程である。

1)  $R^1$  または  $R^9$  に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合で、かつ  $Y^1$  が式  $-NH-$  で表される基以外の基である場合

5      (方法1) 式  $Ar-OC(=O)-Cl$  で表される化合物、式  $Ar-OC(=S)-Cl$  で表される化合物（式中、 $Ar$  は、上記定義と同意義を意味する。）などを用いて、化合物（８a）をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした後、アミンと反応させて、本発明の化合物（I-A）を得ることができる。または、化合物（８a）にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、本発明の化合物（I-A）に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例え  
10      ばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は  $0^{\circ}C$  から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

20      (方法2) 化合物（８a）とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反応させて、本発明の化合物（I-A）を得ることができる。または、化合物（８a）とカルボン酸とを、例えば（1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）（トリ（ジメチルアミノ））ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下反応させて、本発明の化合物（I-A）を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ク  
25      ロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用

いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

- 5 (方法3) 化合物(8a)とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキルジカーボネートなどとを反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。
- 10

- 2)  $R^1$ または $R^9$ に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、あるいは $Y^1$ が式-NH-で表される基の場合
- 15

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。

- 3) また、これらの工程の後に、 $R^1$ または $R^9$ 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法7-A]の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。
- 20

#### <工程8-2>

本工程は、化合物(8b)、すなわち上記中間体(XII)から本発明の化合物(I-A)を得る工程である。

- 25 1)  $R^1$ または $R^9$ に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合で、かつ $Y^1$ が式-NH-で表される基以外の基である場合

(方法1) 化合物(8b)とアシルイソチオシアネートとを反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン-メタノール混合溶媒、トルエン-エタノール混合溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法2) 化合物(8b)とアシルイソシアネートとを反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法3) 化合物(8b)と化合物(3n)の縮合反応により、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法4) 化合物(8b)をN-(クロロカルボニル)イソシアネートまたはフェニルイソシアネートホルメートと反応させ、ついでアミンと反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法5) 化合物(8b)と化合物(6b)との反応により、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、

ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

5 (方法6)  $R^1$ 、 $R^9$ または $R^{10}$ にアルコキシカルボニル基が含まれない場合、化合物(8b)と化合物(3k)とを縮合反応させた後、得られた化合物の $R^{103}$ を脱保護し、次いでアミンまたはその塩との縮合反応を行うことにより、本発明の化合物(1-A)を得ることができる。

10 化合物(8b)と化合物(3k)との縮合反応では、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

15  $R^{103}$ の脱保護では、塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。

アミンまたはその塩との縮合反応では、カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

25 2)  $R^1$ または $R^9$ に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、

あるいは $Y^1$ が式 $-NH-$ で表される基の場合

これらの置換基を必要に応じて保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物（I-A）を得ることができる。

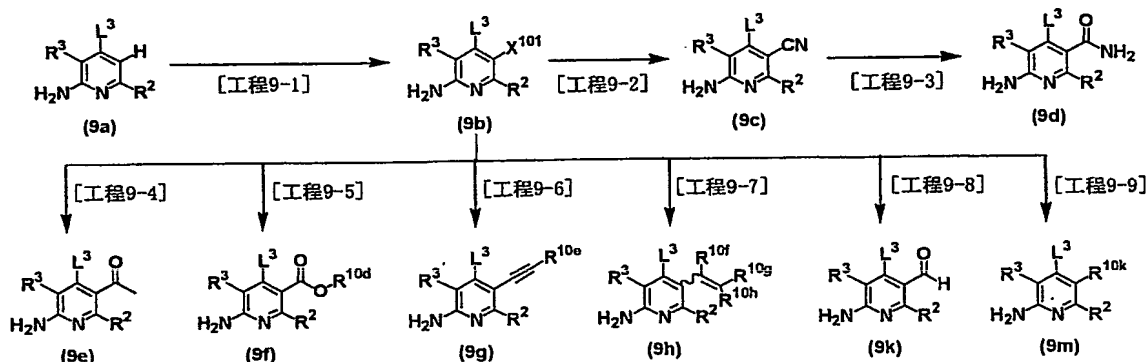
3) また、これらの工程の後に、 $R^1$ または $R^9$ 上の置換基変換を行うため、上記  
5 [製造方法7-A]の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

### <工程8-3>

本工程は、本発明の化合物（I-B）を本発明の化合物（I-C）へ酸化する  
10 工程である。酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、3-クロロ過安息香酸などを用いることができ、溶媒としては、メタノール、水、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いることができる。反応温度は $0^{\circ}C$ から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

### [製造方法9]

15 上記中間体（1d）のうち、 $X$ が式 $-C(R^{10b})=$ で表される基である場合の各中間体の製造方法



(式中、 $L^3$ は塩素原子または臭素原子を意味する。 $X^{101}$ は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 $R^{10b}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基または式 $-CO-R^{12}$ （式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。 $R^{10d}$

は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{10e}$ は、水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基を意味する。 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ は、同一または異なって水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基を意味するが、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ の炭素数の和は0以上4以下である。 $R^{10k}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### <工程9-1>

本工程は、化合物(9a)の5位をクロロ化、ブロモ化またはヨード化し、化合物(9b)を得る工程である。例えばヨウ素、N-ヨードスクシンイミド、臭素、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、アセトニトリルを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から48時間である。

#### <工程9-2>

本工程は、化合物(9b)の $X^{101}$ をシアノ基に変換し、化合物(9c)を得る工程である。シアノ化を行う際、 $L^3$ と $X^{101}$ の組み合わせとしては、 $L^3$ が塩素原子のときは $X^{101}$ はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、 $L^3$ が臭素原子のときは $X^{101}$ はヨウ素原子が好ましい。例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)に対して0.5当量から0.6当量のシアニ化亜鉛、あるいは化合物(9b)に対して1.0当量から1.2当量のシアニ化カリウムまたはトリメチルシリルシアニドを用いる。溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から10時間である。

#### <工程9-3>



本工程は、化合物（9 c）から化合物（9 d）を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基と過酸化水素水により加水分解する方法などを用いることができる。溶媒としてジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。また、Tetrahedron Lett., 41, 3747 (2000)に記載の、ポタシウム トリメチルシラノレート存在下、トルエン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で加熱還流する方法なども用いることができる。反応時間は10分から60時間である。

<工程9-4>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 e）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム触媒存在下、（1-エトキシビニル）トリブチルチンなどを反応させる方法を用いることができる。反応液中にリチウム クロライドなどの塩を添加しても良い。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53 (14), 5159 (1997) があげられる。

<工程9-5>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 f）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）などのパラジウム触媒存在下、一酸化炭素と式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコールを反応させる方法を用いることができる。反応液中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。溶媒として、式 $R^{10a}-OH$ で表されるアルコール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、

ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、*Tetrahedron Lett.*, 25 (51), 5939 (1984) があげられる。

5 <工程9-6>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9g)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)とアセチレン誘導体を反応させることにより、化合物(9g)を得ることができる。反応系内に、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を添加してもよい。また、一価のハロゲン化銅を共存させてもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

15 <工程9-7>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9h)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)とトリアルキルビニルチン誘導体を反応させることにより、化合物(9h)を得ることができる。反応系内に、ヘキサメチルホスホラミドなどを添加してもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

25 なお、上記方法を補完する文献としては、*Tetrahedron*, 53 (14), 5159 (1997) があげられる。

<工程9-8>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 k）を得る工程である。B u l l .  
C h e m . S o c . J p n . , 6 7 ( 8 ) , 2 3 2 9 ( 1 9 9 4 ) に記載の、ジク  
クロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）などのパラジウム触媒  
およびギ酸ナトリウム存在下、一酸化炭素を反応させる方法などを用いることが  
5 できる。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N  
-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温  
度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

#### <工程9-9>

本工程は、化合物（9 b）から化合物（9 m）を得る工程である。J . O r g  
10 . C h e m . , 6 6 ( 2 0 ) , 6 0 5 ( 2 0 0 1 ) に記載の、ジクロロビス（トリ  
フェニルホスフィン）パラジウム（I I）などのパラジウム触媒存在下、アルキ  
ルマグネシウムハライドと塩化亜鉛（I I）より調製した試薬を反応させる方法  
などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフランなどを用いること  
ができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から6  
15 0時間である。また、T e t r a h e d r o n L e t t . , 3 7 ( 1 4 ) , 2 4  
0 9 - 2 4 1 2 ( 1 9 9 6 ) に記載の、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）  
パラジウム（I I）などのパラジウム触媒存在下、テトラアルキルチンを反応  
させる方法なども用いることができる。溶媒として、トルエンなどを用いること  
ができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から6  
20 0時間である。

なお、上記<工程9-1>から<工程9-9>と同様の反応は、[製造方法1]  
から[製造方法8]に記載した各種中間体からの、ピリジン5位（R<sup>10</sup>）の置換  
基変換反応においても適宜応用することができる。

「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であれば  
25 いかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子  
、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトロ基；メタンスルホニルオキシ基、トリ

フルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキル  
スルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオ  
キシ基などのアリールスルホニルオキシ基；アセトキシ基、トリフルオロアセト  
キシ基などのアルカノイルオキシ基などがあげられる。

5        アミノ基の保護基としては、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られ  
ている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばホル  
ミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル  
基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置  
換または非置換のアシル基；例えばt-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカ  
10        ルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカル  
ボニル基などの置換または非置換のベンジルオキシカルボニル基；例えばメチル  
基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル  
基；例えばトリチル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、ジフェニ  
ルメチル基などの置換ベンジル基；例えばピバロイルオキシメチル基などのアル  
15        キルカルボニルオキシアルキル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチ  
ルシリル基などのアルキルシリル基；例えばトリメチルシリルメトキシメチル基  
、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル  
基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などのアルキルシリルアルコキシ  
アルキル基などをあげることができる。

20        これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元な  
ど常法により行うことができる。

水酸基の保護基としては、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られてい  
る基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばトリメ  
チルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばメト  
25        キシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシメチル基；テトラ  
ヒドロピラニル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシ

ベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、トリチル基などの置換または非置換のベンジル基；例えばアリル基などのアルケニル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基などがあげられる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

カルボキシ基の保護基としては、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、i-プロピル基、t-ブチル基、2-ヨードエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基；例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、i-ブトキシメチル基のようなアルコキシメチル基；例えばブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基などのアシルオキシメチル基；例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基などのアルコキシカルボニルオキシエチル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基などの置換または非置換のベンジル基などをあげることができる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

なお、上記記載の保護基のほか、Greene ら著” Protective Groups in Organic Synthesis”、第2版、JOHN WILEY & SONS, INC. に記載の保護基を用いることもできる。

以上が本発明に係る化合物（I）の製造方法の代表例であるが、本発明の化合物の製造における出発原料、各種試薬は、塩または水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、用いる溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。

本発明に係る化合物（I）が遊離体（フリー体）として得られる場合、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

5 本発明に係る化合物（I）が化合物（I）の塩または水和物として得られる場合、前記の化合物（I）の遊離体に、常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物（I）および本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、光学異性体など）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフ  
10 ィーなど）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、上記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

15 上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤などをあげることができ、所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アル  
20 ミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどをあげることができ、

上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチル  
25 セルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどをあげることができ、

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカなどをあげることができ、

5 上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどをあげることができる。

10 上記着色剤としては、例えば三酸化鉄、黄色三酸化鉄、カルミン、カラメル、 $\beta$ -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキなど、医薬品に添加することが許可されているものをあげることができ、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末などをあげることができ、

15 上記乳化剤または界面活性剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどをあげることができ、

20 上記溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミドなどをあげることができ、

25 上記懸濁化剤としては、上記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子をあげることができ、

上記等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトールなどをあげることができ、

上記緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液をあげることができ、

5      上記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などをあげることができ、

上記抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールなどを挙げることができる。

10      上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

。

15      また、上記製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；例えば坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤をあげることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせることで製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

20      上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせることで製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせることで製剤化する。

25      本発明に係る化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.1mgないし10g（好ましくは1



mg ないし 2 g)、外用剤の場合には、0.01 mg ないし 10 g (好ましくは 0.1 mg ないし 2 g)、注射剤の場合には、0.01 mg ないし 10 g (好ましくは 0.1 mg ないし 2 g) を 1 日に 1 回投与または 2 ないし 4 回に分けて使用する。

## 5 [実施例]

本発明に係る化合物は、例えば、以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであつて、本発明の化合物は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

10 製造例および実施例中、特に記載がない場合には、精製用シリカゲルとして YMC SIL-60-400/230W を用いた。

また、LC-MS 精製条件として特記しない限りは、以下に記載の条件を用いた。

ODS カラム (Wakopak R Combi ODS Column, または YMC Combi ODS-A)

15 Solvent A 液 0.1% トリフルオロ酢酸-水、B 液 0.1% トリフルオロ酢酸-アセトニトリル

Flow Rate 30 mL/min

Stop Time 10 min

Gradient

20 0.00 min A: 99%, B: 1%

8.00 min A: 20%, B: 80%

8.20 min A: 0%, B: 100%

(製造例 1) フェニルアセチルイソシアネート 0.5 M ヘキサン溶液

25 窒素雰囲気下、フェニルアセタミド (1.81 g, 13.4 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (150 mL) 懸濁液に、室温でオキザリル クロリド (3.51 mL, 40.2 mmol) を加え、110°C で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮し、

ここにn-ヘキサン (26.8 mL) を加え、ソニケーションをかけた。この上清 (黄色溶液部分) を表題試薬として以後の反応に用いた。

(製造例 2) N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (5.00g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解させ、トリエチルアミン (5.58ml)、4-フルオロアニリン (3.79ml) を氷冷水浴下に加え、室温に昇温して4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (8.02g, 定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 9.19 (1H, brs).

(製造例 3) N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド

N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (8.02g) をエタノール (80ml) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (3.19g) を加えて3時間30分間攪拌した。反応液に1N塩酸 (84ml) を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (7.06g, 94%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.40 (2H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

(製造例 4) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (1.00g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.12ml)、2, 4

ージフルオロアニリン (0.82ml) を氷冷水浴下に加え、室温に昇温して 3 時間 40 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.56ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.39ml) を追加し、室温にて一晩攪拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.17ml) を追加し、室温にて 3 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.17ml) を追加し、室温にて 1 時間 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:1) により精製した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (1.14g, 68.4%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.53 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.82-6.94 (2H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 9.42 (1H, brs).

(製造例 5) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (1.14g) をエタノール (10ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (417mg) を加えて 3 時間 30 分間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (20ml) を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (1.01g, 94.5%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (1H, brs), 3.40-3.48 (2H, m), 7.02-7.20 (1H, m), 7.28-7.45 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 9.98 (1H, s).

(製造例 6) N-(4-フルオロベンジル)オキザリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、4-フルオロベンジルアミン (1.252g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.6ml)、エチルクロロオキザレート (1.4ml) を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製することにより表記化合物 (1.851g, 82%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 4.35 (2H, q, J=7.2Hz), 4.49 (2H, d, J=6.4Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, br).

(製造例 7) N-(4-フルオロベンジル) オキザリック アシド

N-(4-フルオロベンジル) オキザラミド エチルエステル (1.85g) をメタノール (20ml) - 水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg) を加えて室温にて 30 分間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸 (10ml) を加えた後、メタノールを減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物 (1.346g, 83%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.57 (1H, br).

(製造例 8) N-(2-フェニルエチル) オキザリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、2-フェニルエチルアミン (970mg) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (1.87ml)、エチルクロロオキザレート (1.0ml) を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗

生成物 (1.83g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, br), 7.19–7.35 (5H, m).

5      (製造例 9)    N- (2-フェニルエチル) オキサリッ ク   アシド

N- (2-フェニルエチル) オキサラミド   エチルエステル粗生成物 (1.83g) をメタノール (20ml) - 水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に 1 N 塩酸 (50ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 5、60ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (1.327g) を白色粉末として得た。

10      (製造例 10)    N- (3-フェニルプロピル) オキサリッ ク   アシド   エチルエステル

15      窒素雰囲気下、3-フェニルプロピルアミン (1.14ml) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (1.87ml)、エチル   クロロオキサレート (1.0ml) を滴下し、室温にて 40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗生成物 (2.06g) を黄色油状物として得た。

20       $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.92 (2H, quint,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.34 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, br), 7.17–7.32 (5H, m).

25      (製造例 11)    N- (3-フェニルプロピル) オキサリッ ク   アシド

N- (3-フェニルプロピル) オキサラミド   エチルエステル粗精製物 (2.06g) をメタノール (20ml) - 水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg)

5)を加えて室温にて1時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に1 N塩酸(50ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルヘキサン(1:5、60ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(1.579g)を白色粉末として得た。

(製造例12) N-(4-フルオロフェニル)-ジフルオロマロニック アシド  
ジエチル ジフルオロマロネート(196mg)をトルエン(2ml)に溶解させ、4-フルオロアニリン(0.1ml)を加えて一晩加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、1 N塩酸(2.5ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色個体の残渣(188mg)をエタノール(2ml)-水(0.5ml)に溶解させ、室温にて水酸化リチウム-水和物(42mg)を加えて1時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルと水で分配した。水層に1 N塩酸(1.5ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、N-(4-フルオロフェニル)-ジフルオロマロニック アシド粗生成物(116mg)を白色粉末として得た。

(製造例13) N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン  
N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン(10.0 mL)とトリエチルアミン(10.0 mL)のテトラヒドロフラン(150 mL)溶液に、氷冷下クロロギ酸メチル(5.15 mL)を滴下した。室温で30分間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を再度酢酸エチル(200 mL)に溶解し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、淡黄色油状物(8.90 g, ESI-MS (m/z): 189)を得た。この残渣をテトラヒドロフラン(200 mL)に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(2.00 g, 0.826 mmol)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを室温で15分間攪拌後、65℃で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、水(2.0 mL)、5 N水酸化ナトリウム水

溶液 (2.0 mL)、水 (10.0 mL)を加え、氷浴中1時間攪拌した。不溶物をろ別、テトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (9.2 g, 72.3 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.65 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.51 (4H, q,  $J=7.0$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J=7.0$  Hz).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 145  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 14)    メチルー [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] アミン

1- (3-アミノプロピル) -4-メチルピペラジン (1.50 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.53 mL) を加え、氷冷攪拌下、クロロギ酸メチル (0.811 mL) を滴下した。室温で18時間攪拌後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。さらに水層を減圧濃縮し、ここで得られた残渣にテトラヒドロフラン (100 mL)を加え、不溶物をろ別した。ろ液を先の残渣と合わせて減圧濃縮し、残渣 (549 mg)を得た。この残渣をテトラヒドロフラン (10 mL)に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (107 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを30分間室温で攪拌し、さらに65°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、水 (0.11 mL)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.11 mL)、水 (0.55 mL)を順次加え、氷浴中1時間攪拌した。不溶物をろ別、ろ物をテトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗体 (1.63 g, 26.3 %)を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 15)    2-アミノ-4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (8.00g) をN-メチルピロリドン (65mL) に溶解させ、2-フルオロ-4-ニトロフェノール (19.55g)、N, N-ジイソプロピル

ルエチルアミン (43.36ml) を加えて 160℃にて 41 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (3.02g, 20%) を乳白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.52 (2H, brs), 6.05 (1H, d, J=1.6Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.15 (2H, m).

(製造例 16) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (2.71g) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (60ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.27ml)、クロロギ酸フェニル (2.05ml) を滴下した後、室温にて 25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (5.00g) を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解させ、ピロリジン (3.64ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 4 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (2.927g, 78%) を淡褐色



結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90–2.00 (4H, m), 3.40–3.50 (4H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, brs), 7.27–7.33 (1H, m), 7.78 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.07–8.15 (3H, m):

5     (製造例 17)   4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (2.927g) にエタノール (100ml) - 水 (20ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (3.0g)、塩化アンモニウム (6.0g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (2.378g, 89%) を淡褐色結晶として得た。

10

15

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90–2.00 (4H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.50–6.60 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

20     (製造例 18)   4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (187mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (4ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、室温にて 20 分間攪拌した。この反応液にさらに N, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (609mg) を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

25

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にメタノール (10ml) - テトラヒドロフラン (10ml) を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製することにより、表記化合物 (214mg, 71%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 4.03-4.10 (2H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.23 (1H, brs), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

(製造例 19) 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (249mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.19ml) を滴下した後、室温にて 15 分間攪拌した。この反応液に 2Mジメチルアミン-メタノール溶液 (4.0ml) を加えて 2 日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1：3～酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (219mg, 68%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (6H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.05-8.16 (3H, m).

(製造例 20) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン

2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (218mg) にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解さ

せた後、電解鉄粉 (250mg)、塩化アンモニウム (500mg) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物 (180mg, 91%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.02 (6H, s), 3.77 (2H, br), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

(製造例 2 1) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(メチルアミノ) カルボニルアミノ] ピリジン

2-アミノ-4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン (374mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (7.5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.314ml)、クロロギ酸フェニル (0.282ml) を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。この反応液に 2M メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (7.5ml) を加えて 2 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 (1028mg) をエタノール (20ml) -N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) -水 (5ml) に溶解させ、電解鉄粉 (500mg)、塩化アンモニウム (1.0g) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルと水で洗浄した。ろ液の有機層を分取して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (

321.7mg, 2工程 78%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.91 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.79 (2H, brs), 6.16 (1H, m), 6.40–6.60 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.68 (1H, brs), 7.96 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.14 (1H, brs).

5 (製造例 2 2) 2-アミノ-4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (1.246g) をメタノール (20ml) –テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (1.0g) を加え、系内を水素置換して 6 日間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮して表記化合物 (1.182g, 定量的) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.77 (2H, brs), 4.37 (2H, brs), 5.92 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.27 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.43 (1H, m), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, m), 7.91 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

15 (製造例 2 3) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]マロナミド

窒素雰囲気下、2-アミノ-4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン (1.14g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (986mg)、トリエチルアミン (0.697ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2.21g) を室温にて加え、23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル~酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) により精製することにより表記化合物

(937mg, 47%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.4Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.00-7.30 (4H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.94 (1H, d, J=5.6Hz), 8.54 (1H, brs), 9.29 (1H, brs).

(製造例 24) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (124.6mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.105ml)、クロロギ酸フェニル (0.094ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (1.25ml) に溶解させ、4-ヒドロキシピペリジン (253mg) を室温にて加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 4 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (169mg, 90%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.96 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.27-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08-8.20 (3H, m).

(製造例 25) 2-アミノ-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル (30ml) に 2-フェニルアセチルクロリド (0.481ml) を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (707mg) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、トルエン (20ml) と飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて 25 分間攪拌した。トルエン層 (12ml) を 2-アミノ-4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン (400mg) / エタノール (10ml) 溶液に室温にて加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣にジエチルエーテル (10ml) を加えて結晶を析出させ、ヘキサン (50ml) で希釈してろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (298mg, 41%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.75 (2H, s), 4.43 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.4Hz), 6.29 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (1H, m), 7.30-7.47 (6H, m), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.95 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

(製造例 26) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシドベンジルエステル

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (350mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、マロニックアシドモノベンジルエステル (51.0mg)、トリエチルアミン (0.463ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.47g) を 50°C にて加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~1:4) により精製することにより表記化合物 (545.7mg, 定量的) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.43 (4H, m), 3.52 (2H, s), 5.24

(2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.06-7.26 (3H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.62-7.78 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 9.38 (1H, brs).

(製造例 27) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド

5 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド ベンジルエステル (546mg) をテトラヒドロフラン (15ml) -メタノール (15ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (236mg) を加え、系内を水素置換して一時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (354.4mg, 79.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.00-3.80 (7H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.28-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, dd, J=0.4, 5.6Hz), 8.69 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

(製造例 28) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

15 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、室温でトリエチルアミン (0.336ml)、クロロギ酸フェニル (0.302ml) を滴下した後、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、室温で N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (0.467ml) を加え、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (245mg, 75.5%) を黄色固体として得た。

25

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.98 (5H, m), 4.09-4.22 (1H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.13-8.19 (2H, m).

5     (製造例 29)   3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (243mg) をテトラヒドロフラン (6ml) -メタノール (6ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (128mg) を加え、系内を水素置換して 3 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製し、減圧濃縮することにより表記化合物 (175mg、78.0%) を淡黄色粉末として得た。

15      $^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.20-2.38 (3H, m), 2.82-3.02 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.08-4.26 (1H, m), 6.45 (1H, dd,  $J=3.2$ , 8.4Hz), 6.47-6.66 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.17 (1H, brs), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20     (製造例 30)   1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (300 mg, 1.2 mmol) とトリエチルアミン (0.335 mL, 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.226 mL, 1.8 mmol) を滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、 $N,N$ -ジエチル- $N'$ -メチル-1,3-プロパンジアミン (606 mg, 4.2 mmol)



を加え、室温で4時間45分攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ過 (Fuji Silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1) し、黄色油状物として表記化合物 (503 mg, 100 %) を得た。

5 ESI-MS (m/z): 420 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 3 1) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチルウレア

1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチルウレア (503 mg, 1.20 mmol) のメタノール(40ml) - テトラヒドロフラン(20ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製し、黄色油状物として表記化合物 (467 mg, 85.6 %) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.68 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.29 (2H, m), 5.43 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s).

20 (製造例 3 2) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア

4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (400 mg, 1.61 mmol) と トリエチルアミン (0.455 mL, 3.26 mmol) の テトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.307 mL, 2.45 mmol) を滴下し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL)、N, N - ジエチル - 1, 3 - プロパンジアミン (606 mg, 4.2 mmol) を加え、室温で1時間45分攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2～酢酸エチル) により精製することにより、淡黄色油状物として表記化合物 (653 mg, 83.8 %) を得た。

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 406  $[M+H]^+$ .

(製造例 3 3) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア

1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア (547 mg, 1.35 mmol) のメタノール (40 ml) - テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1) により精製し、黄色油状物として表記化合物 (316 mg, 62.3 %) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.14 (2H, m), 5.45 (2H, m), 6.41 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.11 (1H, m), 9.08 (1H, s).

(製造例 3 4) 1 - [4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 3 - [(4 - フルオロフェニル) アセチル] チオウレア

20 4 - フルオロフェニル酢酸 (169 mg, 1.1 mmol) を塩化チオニル (651 mg, 5.48 mmol) に溶解し、100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、チオシアン酸カリウム (213 mg, 2.19 mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、  
25 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (160 mg, 0.912 mmol) を加え、室温で 59.5 時間攪拌した。反応液を水 (50 ml)

と酢酸エチル (100 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI silysia NH, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) により精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (84.6 mg, 28 %) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 415  $[M+H]^+$ .

(製造例 35) 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (300 mg, 1.2 mmol) とトリエチルアミン (0.335 mL, 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.226 mL, 1.8 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、1-メチルピペラジン (537  $\mu$ L, 4.84 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 mL) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物として表記化合物 (450 mg, 75.3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06-8.13 (3H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 376  $[M+H]^+$ .

(製造例 36) 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (339 mg, 0.903 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌し

た。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル=1：1～酢酸エチル) で精製し、黄色油状物として表記化合物 (196 mg, 62.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 2.41 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.79 (2H, brs), 6.43 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=5.6 Hz).

(製造例 37) t-ブチル 4-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (400 mg, 1.61 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (16 mL) 溶液に、Boc-イソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。Boc-イソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol), トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol), ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を追加し、室温で 3 時間攪拌した。さらに Boc-イソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を追加し、室温で 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1：1～酢酸エチル) に付し、黄色油状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 461 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 38) t-ブチル 4-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)

）ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル 4- [4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート粗体 (548 mg) のメタノール (50 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia BW-300、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1：1～1：2～酢酸エチル) に付し、原料と目的物の混合物を得た。この混合物を再度メタノール (50 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、黄色油状物として表記化合物 (185 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.74 (2H, m), 4.14 (2H, m), 6.45 (1H, ddd, J=1.4, 2.4, 8.4 Hz), 6.51 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.94 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=1.2 H), 7.88 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.67 (1H, brs).

(製造例39) t-ブチル 4- {4- [2-フルオロ- (3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イルカルバモイル} ピペリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル 4- [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.232 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート 0.5 M ヘキサン溶液 (1.9 mL, 0.93 mmol、製造例1) を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=10：1) で精製し、

黄色油状物として標題化合物 (60 mg, 43.7 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.14 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.41 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J=2.8, 11.8 Hz),  
 5 7.81 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.64 (1H, s), 9.10 (1H, s),  
 10.71 (1H, s).

(製造例 40) t-ブチル 4-(4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フル  
 オロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イルカルバモ  
 イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

10 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-  
 3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (84.6 mg, 0.204 mmol) の  
 N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、Boc-イソニペコチン酸 (93.5  
 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン (0.0853 mL, 0.612 mmol)、ベンゾトリアゾ  
 ール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホ  
 15 スフェート (180 mg, 0.408 mmol) を加え、室温で 8 8 時間攪拌した。Boc-イ  
 ソニペコチン酸 (93.5 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン (0.0853 mL, 0.612  
 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ  
 ウム ヘキサフルオロホスフェート (180 mg, 0.408 mmol) を追加し、室温で 3 2  
 . 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL)、テトラヒドロフラン (50 mL)  
 20 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えて分配した。有機層を 1 N 水酸  
 化ナトリウム水溶液 (30 mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI  
 Silysia BW-300, ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) に付し、淡黄色油  
 状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

25 ESI-MS (m/z): 648 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 41) 2-アミノ-4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジ

ン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57g) をジメチルスルホキシド (30ml) に溶解させ、2-クロロ-4-ニトロフェノール (6.94g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14ml) を加えて 160°C にて 6 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (574mg, 11%) を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.53 (2H, br), 6.04 (1H, d, J=2.4Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.40 (1H, d, J=2.4Hz).

(製造例 4 2) 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (574mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.602ml)、クロロギ酸フェニル (0.542ml) を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (1.272g) を得た。この粗生成物 (637.3mg) をテトラヒドロフラン (6.5ml) に溶解させ、ピロリジン (1.06ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (500mg)、塩化アンモニウム (1g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1)、

水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製することにより、表記化合物（227mg）を淡黄色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90–2.00 (4H, m), 3.40–3.50 (4H, m), 3.70 (2H, br), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, brs), 7.62 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

10 （製造例 4 3） 4 – （4 – アミノ – 2 – クロロフェノキシ） – 2 – [(モルホリン – 4 – イル) カルボニルアミノ] ピリジン

- 4 – （2 – クロロ – 4 – ニトロフェノキシ） – 2 – （フェノキシカルボニルアミノ）ピリジン粗生成物（634.8mg）をテトラヒドロフラン（6.5ml）に溶解させ、モルホリン（0.942ml）を室温にて加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール（20ml） – 水（5ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（500mg）  
15 、塩化アンモニウム（1g）を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル – テトラヒドロフラン（1 : 1）、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95 : 5）により精製することにより、表記化合物（283.3mg）を淡黄色粉末として得た。  
20

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.40–3.80 (10H, m), 6.49 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.95–6.99 (2H, m), 7.55 (1H, brs), 8.02 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

25 （製造例 4 4） 4 – アミノ – 6 – （2 – クロロ – 4 – ニトロフェノキシ） ピリミジン

4 – アミノ – 6 – クロロピリミジン（648mg）をN, N – ジメチルホルムアミド（



5ml) に溶解させ、2-クロロ-4-ニトロフェノール (1.736g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.48ml) を加えて 160°C にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル (10ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (230mg, 17%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.00 (2H, br), 6.10 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.8Hz).

(製造例 45) 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン

窒素雰囲気下、4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (230mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.24ml)、クロロギ酸フェニル (0.216ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。ピロリジン (0.507ml) を加えてさらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (400mg)、塩化アンモニウム (800mg) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4 ~ 酢酸エチル) により精製し、表記化合物 (145.5mg, 51%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.05 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 3.70 (2H,

brs), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.77 (1H, d, J=2.4Hz), 6.98 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=0.8Hz), 8.37 (1H, d, J=0.8Hz).

(製造例 4 6) 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

- 5 反応容器に 2-アミノ-4-クロロピリジン (5.0 g)、N-メチルピロリドン (40 ml)、2-ヒドロキシ-5-ニトロトルエン (11.9 g)、ジイソプロピルエチルアミン (20.1 g) を入れ、窒素雰囲気下、150℃で5日間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (200 ml) を加えて分配した。
- 10 。水層をジエチルエーテル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出した固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。固体をジエチルエーテル：酢酸エチル=1：1 で洗浄後、通気乾燥し、黄色固体として表記化合物 (4.36 g, 45.7 %) を得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 5.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.04 (2H, brs), 6.19 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.8 Hz).

ESI-MS (m/z): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 (製造例 4 7) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

- 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.00 g, 4.08 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml, 8.16 mmol) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.768 ml) を滴下し、1時間攪拌した。氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.252 ml) を追加し、さらに30分間攪拌した。
- 25 反応液を減圧下に濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (18.9 ml)、モルホリン (1.42 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル

：テトラヒドロフラン＝１：１（１５０ ｍｌ）－水（１００ ｍｌ）で分配した。水層を酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝１：１で抽出後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝２：１～１：１～酢酸エチル）で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、無色固体として表記化合物（７７２ ｍｇ，５２．８％）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.54 (4H, m), 6.67 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, s), 9.38 (1H, s).

（製造例４８） モルホリンー４－カルボン酸 [４－（４－アミノー２－メチルフェノキシ）ピリジンー２－イル] アミド

モルホリンー４－カルボン酸 [４－（２－メチルー４－ニトロフェノキシ）ピリジンー２－イル] アミド（７７５ ｍｇ）のエタノール（５０ ｍｌ）溶液に電解鉄粉（５０５ ｍｇ）、塩化アンモニウム（９６７ ｍｇ）、水（１０ ｍｌ）を加え、９０℃で２０分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液の不溶物をろ別し、ろ物を水、N，N－ジメチルホルムアミドで順次洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝１：１（２００ ｍｌ）－水（１００ ｍｌ）で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル（５ ｍｌ）を加えて懸濁させた後、ジエチルエーテル（３０ ｍｌ）を加えて希釈した。固体をろ取り、通気乾燥し、無色粉末として表記化合物（１８４ ｍｇ，２６．１％）を得た。母液を濃縮した残渣にジエチルエーテル（３０ ｍｌ）を加えて懸濁させた後、固体をろ取り、通気乾燥することにより、さらに淡黄色粉末として表記化合物（２０７ ｍｇ，２９．３％）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.94 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.54 (4H, m),

5.01 (2H, m), 6.42-6.48 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s).

(製造例 49) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

5 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(1.00 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液にトリエチルアミン(1.14 ml)を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.768 ml, 6.12 mmol)を滴下し、1.5時間攪拌した。氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.252 ml)を追加し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)、ピロリジン  
10 (1.36 ml)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水(100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJISilysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル= 2:1~1:1~酢酸エチル)で精製し、淡黄色固体として表記化合物(988 mg, 70.7%)を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.35 (4H, m), 6.66 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, m), 9.31 (1H, s).

(製造例 50) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

20 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(775 mg)のエタノール(50 ml)溶液に電解鉄粉(505 mg)、塩化アンモニウム(967 mg)、水(10 ml)を加え、90℃で30分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ別した。ろ物を水、N,N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(100 ml)と  
25 水(100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル(10 ml)を加え、室温に放置した

。固体が析出した後、ここにジエチルエーテル(30 ml)加え、室温で2時間攪拌した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、粉末として表記化合物 (467 mg, 66.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 1.94 (3H, s), 3.34 (4H, m), 5.01 (2H, m), 6.42-6.45 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

(製造例 5 1) 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア

4 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イルアミンとトリエチルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) に、氷浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.384 ml, 4.08 mmol) を滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にジメチルホルムアミド(20 ml)、N, N - ジエチル - 1, 3 - プロパンジアミン (1.28 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水 (100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物として表記化合物 (794 mg, 96.9 %) を得た。

ESI-MS (m/z) : 402 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 5 2) 1 - [4 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピル) ウレア

1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] ウレア(794 mg)のエタノール(50 ml)溶液に電解鉄粉 (442 mg)、塩化アンモニウム(847 mg)、水(10 ml)を加え、90 °Cで1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：2～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1)で精製し、表題化合物(110 mg, 15 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.12 (2H, m), 5.03 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, brs), 9.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 372 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 53) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-エチルウレア

WO 02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン(707mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(15ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.523ml)、クロロギ酸フェニル(0.470ml)を滴下した後、徐々に室温まで攪拌下に昇温した。6時間後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝3：2)により精製し、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-フェノキシカルボニルアミノピリジン(920mg)を粗精製物として得た。この粗精製物をN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)に溶解させ、2Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(4.5ml)を加え、室温にて23時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン-酢酸エチル(5：1)を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(298mg, 32%)を白色結晶と

して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 3.37 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.8Hz), 7.98 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, brs).

5 (製造例 5 4) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (471mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.348ml)、クロロギ酸フェニル (0.313ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にピロリジン (2ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン-酢酸エチル (5:1) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (232mg, 35%) を白色結晶として得た。

10

15

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 4.00 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.01 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

20

(製造例 5 5) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-ジエチルウレア

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液に N, N-ジ

25

メチルホルムアミド (2ml)、N, N-ジエチルアミン (0.5ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 1) を加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (121.5mg, 36%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (6H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.36 (4H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, brs), 6.46 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, brs), 7.66 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

(製造例 56) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液に N, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、モルホリン (0.5ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (172mg, 49%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.49-3.51 (4H, m), 3.72-3.80 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.58 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m).



(製造例 5 7) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、室温にて 1.5 時間攪拌した。この反応液に N,N-ジメチルホルムアミド (2ml)、1-メチルピペラジン (0.555ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製して表記化合物 (234mg, 65%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 5 8) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-{1-[(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (471mg) を窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.523ml)、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (573mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1106mg) を加え、2.5 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.523ml)、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (573mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1106mg) を追加し、さらに

一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝２：１）により精製後、残渣にジエチルエーテル－ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（644mg, 72%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 4.03 (2H, brs), 4.10-4.30 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 59) 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- {[1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- {1- [(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (447mg) に室温にて 0.11M フェニルアセチルイソチオシアネート-アセトニトリル溶液 (47ml) を加え、一晚攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）により精製し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (527mg) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.00-4.30 (2H, m), 6.23 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.87 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.13 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.61 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

(製造例 60) 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- (エトキシカルボニルアミノ) ピリジン

WO 02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (235.7mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸エチル (0.143ml) を滴下した後、室温にて9時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) により精製して4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-(ビスエトキシカルボニル)アミノピリジン (190mg, 50%) を無色油状物として得た。この4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-(ビスエトキシカルボニル)アミノピリジン (190mg) をエタノール (5ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を室温にて加えて15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:2) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (121mg, 79%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 4.03 (2H, brs), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, brs), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, brs).

(製造例 61) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-シクロプロピルウレア

WO 02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) とシクロプロピルアミンから製造例53に準じた手法により表記化合物 (146mg, 46%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.40-0.60 (2H, m), 0.70-0.80 (2H, m), 2.71 (1H, m), 4.05 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.70-7.00 (4H, m), 7.03 (1H,

d, J=2.4Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 6 2) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]ウレア

WO 0 2 / 3 2 8 7 2 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) と 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミンから製造例 5 3 に準じた手法により表記化合物 (154.7mg, 41%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.04 (6H, t, J=6.4Hz), 2.58 (4H, q, J=6.4Hz), 2.64 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 6.43 (1H, m), 6.70-7.25 (5H, m), 7.97 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, brs).

(製造例 6 3) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ]ピリジン

WO 0 2 / 3 2 8 7 2 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから製造例 5 3 に準じた手法により表記化合物 (137.8mg, 33%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.97 (2H, m), 4.01 (2H, brs), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz).

(製造例 6 4) 4-(4-{3-クロロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ]フェノキシ}ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-{1-[(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (196mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェ

ニル) マロニック アシド (260mg)、トリエチルアミン (0.184ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (584mg) を 50°C にて加えて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (234.1mg, 85.2%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.07 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.85-6.98 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 9.18 (1H, brs), 9.67 (1H, s), 9.92 (1H, s).

(製造例 65) ピロリジン-1-カルボチオイック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.185ml)、クロロチオギ酸フェニル (0.184ml) を滴下した後、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.074ml)、クロロチオギ酸フェニル (0.073ml) を追加した後、室温にて 40 分間攪拌した。反応液にピロリジン (0.530ml) を加え、一晚攪拌した。ピロリジン (0.530ml) を追加し、1 時間攪拌した。さらに反応液を 40°C に昇温して 35 分間攪拌後、50°C に昇温させ、2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:3)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(73.2mg, 19.8%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.80-2.30 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.02 (2H, m), 6.14 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.23 (1H, m).

(製造例66) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン (30 mL)に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol)を滴下し、室温で4時間45分攪拌した。氷冷下に、トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL)を追加し、40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL)を追加し、40分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、3-(モルホリン-4-イル)プロピルアミン (2.32 mL, 15.9 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL)と水 (20 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取、酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物 (359 mg, 0.884 mmol; 27.8 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.32 (4H, m), 3.15 (2H, dd, J=6.4, 6.4 Hz), 3.56 (4H, t, J=4.4 Hz), 5.36-5.39 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.82-6.89 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, brs), 9.06 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 6 7) 1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- [3- (1-メチルピペラジン-4-イル) プロピル] ウレア

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol) を滴下し、室温で4時間45分攪拌した。トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL) を追加し、40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL) を追加し、室温で40分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、3- (1-メチルピペラジン-4-イル) プロピルアミン (2.32 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1~20:3) により精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1~20:3) で精製し、無色粉末として表記化合物 (691 mg, 1.65 mmol, 51.9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.24-2.45 (10H, m), 3.13 (2H, m), 5.38 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.82-6.91 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.04 (1H, s).

(製造例 6 8) ピペリジン-1-カルボン酸 [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL,

4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol) を滴下し、室温で3.5時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン (0.444 mL)、クロロギ酸フェニル (0.399 mL)を追加して15分間攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、ピペリジン (1.5 mL)を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL)、ピペリジン (1.0 mL)を加え、室温で36時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁した。固体をろ取り、通気乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物 (462 mg, 1.33 mmol, 41.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.38 (4H, m), 5.37 (2H, s), 6.49 (1H, dd,  $J=2.2, 5.6$  Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.05 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例69) アゼチジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン (30 mL)に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol)を滴下し、室温で5時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL)を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL)を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、アゼチジン塩酸塩 (1.49 g, 15.9 mmol)、トリエチルアミン (2.66 mL, 19.1 mmol)を加



え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL)、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物 (492 mg, 1.54 mmol, 48.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.12 (2H, m), 3.93 (4H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.37 (2H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.8$  Hz), 6.83–6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.99 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 70) 1 – [4 – (4 – アミノ – 3 – クロロフェノキシ) ピリジン – 2 – イル] – 3 – (3 – ジエチルアミノプロピル) ウレア

4 – (4 – アミノ – 3 – クロロフェノキシ) ピリジン – 2 – イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol) を滴下し、室温で5時間攪拌した。トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL) を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL) を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N – ジメチルホルムアミド (10 mL)、3 – (ジエチルアミノ) プロピルアミン (2.49 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL)、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物 (645 mg, 1.65 mmol, 51.8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.53 (2H, m), 2.38

(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.43 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.14 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd,  $J=2.2, 6.0$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.84–6.89 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.19 (1H, brs), 9.07 (1H, s).

(製造例 7 1) 4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル

アミン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.50 g, 19.4 mmol) の N-メチルピロリドン (20 mL) 溶液に、3-メチル-4-ニトロフェノール (5.94 g, 38.8 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (13.5 mL, 77.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下 150°C で攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル (150 mL) – 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=1/2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル/メタノール=20/1) により精製することにより、褐色固体として表記化合物 (1.64 g, 34.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (3H, s), 5.98 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.07 (2H, brs), 6.23 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 246  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 7 2) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (553 mg, 2.26 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.471 mL, 3.38 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.424 mL, 3.38 mmol) を加え、20 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (8.0 mL)、モルホリン (0.786 mL, 9.02 mmol) を加え、

室温で11時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(60 mL)と水(60 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール(20 mL)に溶解し、電解鉄粉(505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム(967 mg, 18.1 mmol)、水(5 mL)を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1)により精製し、褐色油状物として表記化合物(283 mg, 38.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.05 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.13 (1H, s).

(製造例73) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(553 mg, 2.26 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液にトリエチルアミン(0.471 mL, 3.38 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.424 mL, 3.38 mmol)を加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(8.0 mL)、ピロリジン(0.753 mL, 9.02 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(60 mL)と水(60 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール(20 mL)に溶解し、電解鉄粉(505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム(967 mg, 18.1 mmol)、水(5 mL)を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1)により精製し、オレンジ色粉末として表記化合物(277 mg, 39.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.30 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

(製造例 7 4) 4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.64 g, 6.69 mmol) のメタノール (75 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 14.5 時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、褐色固体として表記化合物 (765 mg, 53.1 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 3.45 (2H, brs), 4.47 (2H, brs), 5.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

(製造例 7 5) N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (765 mg, 3.55 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 溶液に、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (770 mg, 3.91 mmol)、トリエチルアミン (0.544 mL, 3.91 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.73 g, 3.91 mmol) を加え、室温で 1.3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (80ml) で分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル ~ 酢酸エチル/メタノール = 20/1 ~ 10/1) に付した。粗精製物にエタノール (0.5 ml)、ジエチルエーテル (10ml) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し

た。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物 (805 mg, 57.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (3H, s), 3.52 (2H, s), 5.81 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.94 (2H, s), 6.14 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.17 (2H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.0, 9.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.62 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 7 6) 4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.0 g, 15.6 mmol) の  $N$ -メチルピロリドン (16 mL) 溶液に、5-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾトリフルオリド (4.85 g, 23.4 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (8.15 mL, 46.8 mmol) を加え、窒素雰囲気下  $150^\circ\text{C}$  で 6 2 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 (300 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘプタン/酢酸エチル=1/2~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製した。粗精製物をさらにシリカゲルろ過 (Fuji Silysia NH) に付した。ろ液を濃縮して得られた固体をジエチルエーテル:ヘキサン=1:1 に懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、褐色固体として表記化合物 (760 mg, 16.3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.05 (1H, s), 6.15 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz).

(製造例 7 7) 4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

4- (4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (400 mg, 1.34 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (146 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として表記化合物 (201 mg, 55.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.27 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 5.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.19 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

(製造例 78) N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (201 mg, 0.747 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (221 mg, 1.12 mmol)、トリエチルアミン (0.156 mL, 1.12 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (496 mg, 1.12 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) により精製し、褐色油状物として表記化合物 (335 mg, 17.6 %) を得た

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.58 (2H, s), 4.71 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.27 (1H, s), 9.68 (1H, s).

(製造例 79) 1-ベンジルオキシ-3-メトキシ-4-ニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (15.71g) をN, N-ジメチルホルムアミド

(150ml) に溶解させ、60℃にて炭酸カリウム (16.59g)、ベンジルブロミド (14.27ml) を加えて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣 (35.09g) をメタノール (200ml) に溶解させ、炭酸カリウム (27.64g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣にジエチルエーテル (200ml) を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (21.10g, 81%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.00 (1H, d, J=9.2Hz).

(製造例 80) 4-アミノ-3-メトキシフェノール

1-ベンジルオキシ-3-メトキシ-4-ニトロベンゼン (11.0g) をテトラヒドロフラン (100ml)、メタノール (100ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (5.0g) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、褐色粉末として表記化合物 (5.88g、定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.82 (3H, s), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz).

(製造例 81) 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-メトキシフェノキシ)ピリジン

4-アミノ-3-メトキシフェノール (5.88g) をジメチルスルホキシド (80ml) に攪拌下に溶解させ、窒素気流下に 60%水素化ナトリウム (1.6g) を徐々に加えた。20 分間攪拌後、2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57g) を加えて 160℃にて 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層

を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（1.56g, 34%）を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.77 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.34 (2H, br), 5.91 (1H, d, J=2.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.52-6.56 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J=0.4, 8.0Hz), 7.90 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例 8 2） 2-アミノ-4-〔3-メトキシ-4-〔3-（2-フェニルアセチル）チオウレイド〕フェノキシ〕ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.198ml) をアセトニトリル (10ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (292mg) を加え、同温で 3.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-アミノ-4-（4-アミノ-3-メトキシフェノキシ）ピリジン (231.3mg) を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製することにより表記化合物 (158mg, 39%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.71 (3H, s), 3.77 (2H, s), 5.13 (2H, br), 5.86 (1H, d, J=2.4Hz), 6.25 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30-7.45 (6H, m), 7.70 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=6.0Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz).

（製造例 8 3） ベンジル N-（4-アミノフェニル）カルバメート

窒素雰囲気下、1, 4-ジアミノベンゼン (1.081g) をテトラヒドロフラン (50ml) に攪拌下に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.01ml)、クロロギ酸



ベンジル (1.71ml) を滴下し、徐々に室温まで昇温した。7 時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.093g, 45%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.56 (2H, brs), 5.18 (2H, s), 6.45 (1H, brs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m).

(製造例 8 4) ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]カルバメート

6-アミノ-4-クロロピリミジン (259mg) を 2-エトキシエタノール (10ml) に溶解させ、ベンジル N-(4-アミノフェニル)カルバメート (533mg)、2 N 塩酸 (2ml) を加えて 120°C にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (313.1mg, 47%) を乳白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 5.72 (1H, m), 6.53 (1H, brs), 6.69 (1H, brs), 7.20 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (7H, m), 8.20 (1H, s).

(製造例 8 5) ベンジル N-{4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}カルバメート

ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]カル

バメート (313mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.78ml)、クロロギ酸フェニル (0.35ml) を滴下した後、室温にて 30 分間攪拌した。この反応液にピロリジン (1.0ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95: 5) により精製することにより、表記化合物 (210mg, 52%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.73 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.28-7.47 (10H, m), 8.28 (1H, d, J=1.2Hz).

(製造例 8 6) 4-(4-アミノフェニルアミノ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン

ベンジル N-{4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}カルバメート (210mg) をテトラヒドロフラン (5ml) -メタノール (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して 5 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン-酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (103mg, 71%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.55 (1H, brs), 6.68-6.71 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, s), 8.24 (1H, s).

(製造例 8 7) ベンジル N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)フェニル]カルバメート

2-アミノ-4-クロロピリジン (257mg) を 2-エトキシエタノール (10ml) に

溶解させ、ベンジル N- (4-アミノフェニル) カルバメート (533mg)、ピリジン ヒドロクロリド (462mg) を加えて 120℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を  
5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル～ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (321.5mg, 48%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.28 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 5.76 (1H, s),  
10 5.95 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.66 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.45 (7H, m), 7.79 (1H, d, J=6.0Hz).

(製造例 88) 4- (4-アミノフェニルアミノ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

ベンジル N- [4- (2-アミノピリジン-4-イルアミノ) フェニル] カルバ  
15 メート (321mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.803ml)、クロロギ酸フェニル (0.36ml) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。この反応液にピロリジン (0.8ml) とN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
20 した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 (950mg) をジメチルスルホキシド (5.0ml) に溶解させ、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加えて 100℃にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣を  
25 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製することにより、表記化合物 (116mg, 41%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90–2.00 (4H, m), 3.40–3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 5.82 (1H, brs), 6.31 (1H, m), 6.65–6.75 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 6.99–7.03 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=6.0Hz).

(製造例 89) 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-

イルアミン

2-フルオロ-4-ニトロフェノール (1.736g) をジメチルスルホキシド (10ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (400mg) を加え 20 分間攪拌した。その後、4-アミノ-6-クロロピリミジン (648mg) を加えて 100℃にて 45 分間攪拌した。反応液を 120℃まで加温し 1 時間 25 分攪拌した。その後、反応液を 140℃まで加温し一晚攪拌した。室温まで冷却後、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (7ml) -ヘキサン (3.5ml) を加え懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (201mg, 16.0%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.02 (1H, m), 7.06 (2H, brs), 7.60 (1H, dd, J=8.0, 8.8Hz), 8.04 (1H, m), 8.10–8.19 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=2, 10Hz).

(製造例 90) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオ

ロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.112ml)、クロロギ酸フェニル (0.100ml) を滴下した後、1.5 時間攪拌した。反応液にピロリジン (0.313ml) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝2:1) により精製した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (96.6mg, 69.5%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.02 (4H, m), 3.51 (4H, m), 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=1.2Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, m).

(製造例 9 1) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (610mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (610mg)、塩化アンモニウム (1.20g) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した後、不溶物をセライトを通してろ別した。ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (495mg, 88.6%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.99 (4H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, m), 6.43 (1H, m), 6.44-6.53 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.37 (1H, s).

(製造例 9 2) モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (89mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチ

ルアミン (0.099ml)、クロロギ酸フェニル (0.089ml) を滴下した後、室温で 45 分間攪拌した。反応液にモルホリン (0.249ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
5 溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (80.2mg, 62.0%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 (4H, m), 3.77 (4H, m), 7.36-7.44 (2H, m),  
10 7.74 (1H, d, J=0.8Hz), 8.06-8.16 (2H, m), 8.33 (1H, m).

(製造例 9 3) モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (107mg) にエタノール (5ml) - 水 (1ml)  
15 ) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (110mg)、塩化アンモニウム (220mg) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム  
20 クロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (82.4mg, 85.2%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.52 (4H, m), 3.74 (6H, m), 6.42-6.48 (1H, m),  
25 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.37 (1H, m).

(製造例 9 4) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (300mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.335ml)、クロロギ酸フェニル (0.301ml) を滴下した後、室温にて 45 分間攪拌した。反応液にピペリジン (0.446ml) を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (275.4mg, 63.5%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54-1.76 (4H, m), 3.50 (6H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.06-8.16 (2H, m), 8.32 (1H, s).

(製造例 95) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (273mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (275mg)、塩化アンモニウム (550mg) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 ~ 1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (235.8mg, 94.1%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63 (6H, m), 3.47 (4H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2, 12Hz), 6.97 (1H, m), 7.36 (1H, brs), 7.56

(1H, m), 8.36 (1H, m).

(製造例 9 6) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (500mg)  
5 を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.418ml)、クロロギ酸フェニル (0.376ml) を滴下した後、室温で 1 時間 10 分攪拌した。氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.139ml)、クロロギ酸フェニル (0.125ml) を追加して 30 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.139ml)、クロロギ酸フェニル (0.125ml) を更に追加して 30 分間攪拌した。反応液に 2 M ジメチルアミン (メタノール溶液) (5.0ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (378.9mg, 15 59.0%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (6H, s), 7.41 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, brs).

(製造例 9 7) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア (227mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (230mg)、塩化アンモニウム (460mg) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液  
25 の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出



液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:3）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテル（4ml）-ヘキサン（4ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物（172mg, 83.4%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (6H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.32 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=1.2Hz), 8.37 (1H, d, J=1.2Hz).

（製造例 9 8） N- { 4 - [ 6 - [ 3, 3 - ジメチルウレイド ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 3 - フルオロフェニル } マロニック アシド ベンジルエステル  
 窒素雰囲気下、3 - [ 6 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] - 1, 1 - ジメチルウレア (92.0mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル (184.0mg)、トリエチルアミン (0.132ml)、(1H - 1, 2, 3 - ベンジトリアゾール - 1 - イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ) ]ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (419mg) を 50°C にて加えて、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物（119.4mg, 80.8%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.53 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.12-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, s), 9.32 (1H, brs).

（製造例 9 9） N- { 4 - [ 6 - ( 3, 3 - ジメチルウレイド ) ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 3 - フルオロフェニル } マロニック アシド

N- { 4- [ 6- [ 3, 3-ジメチルウレイド] ピリミジン-4-イルオキシ] -  
3-フルオロフェニル} マロニック アシド ベンジルエステル (119mg) をテト  
ラヒドロフラン (3ml) -メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10  
%パラジウム炭素 (54mg) を加え、系内を水素置換して1時間攪拌した。系内を窒  
素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチ  
ルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥するこ  
とにより表記化合物 (76.8mg, 79.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.17 (1H, brs), 3.18-3.54 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.2Hz), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=1.2Hz), 9.56 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

(製造例 100) N- (3-フルオロ-4- { 6- [(ピロリジン-1-カルボ  
ニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド ベ  
ンジルエステル

窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [ 6- (4-アミノ-  
2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (290mg) をN, N-ジ  
メチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステ  
ル (534mg)、トリエチルアミン (0.383ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾ  
ール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)]ホスホニウム ヘキサフルオロ  
ホスフェート (1.22g) を 50°Cにて加え 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却した  
後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し  
、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:2) により精  
製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (523.7mg, 定量的) を  
淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 5.24

(2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.39 (4H, m), 7.68 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.34 (1H, m), 9.33 (1H, brs).

(製造例 101) N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド

5 N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド ベンジルエステル (430mg) をテトラヒドロフラン (13ml) -メタノール (13ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (191mg) を加え、系内を水素置換して 30 分間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を  
10 減圧濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加え懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (361.5mg, 定量的) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.10-3.50 (7H, m), 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

15 (製造例 102) [1, 4'] ビペリジニル-1'-カルボキシリック アシド  
[6-(4-ニトロ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (40mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.045ml)、クロロギ酸フェニル (0.040ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液  
20 を減圧濃縮した後、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン (108mg) を加えて 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji  
25 Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:2) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (43.9mg, 61.7%) を黄色

固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36–1.82 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.52 (5H, m), 2.94 (2H, m), 4.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, m).

5      (製造例 103)    4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (50mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.056ml)、クロロギ酸フェニル (0.050ml) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン (123mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミドを粗精製物として得た。この粗精製物 (86mg) をテトラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (43mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (53.5mg、66.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.81 (2H, m),

2.14 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.97 (2H, m), 5.30-5.42 (2H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 6.46 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.23 (1H, m), 8.37 (1H, m), 9.75 (1H, brs).

(製造例 104) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン  
5 -2-イル]-1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロ  
ピル]ウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.336ml)、クロロギ酸フェニル (0.302ml) を室温で滴下した後、30 分間攪拌した。  
10 。反応液を減圧濃縮し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、N-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (0.300ml) を加え、室温で一晩攪拌した。N-メチル-N-[3-(4-メチル  
15 ピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (0.200ml) を追加した後、室温で 1 日攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム  
20 で乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1) により精製した。溶媒を減圧濃縮することにより 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
25 ル)プロピル]ウレアを粗精製物として得た。この粗精製物 (357mg) をテトラヒドロフラン (8ml) -メタノール (8ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (170mg) を加え、系内を水素置換して 2 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:  
酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (2:1) を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気

乾燥することにより表題化合物 (91.0mg, 27.3%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.50 (2H, brs), 2.66 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.0Hz), 3.64-3.80 (2H, m), 6.39-6.53 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=1.2, 5.6Hz), 9.30 (1H, brs).

(製造例 105) [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミックアシドフェニルエステル

窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (400mg) をテトラヒドロフラン (16ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.669ml)、クロロギ酸フェニル (0.602ml) を加えた後、反応液を室温まで昇温させて 10 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4ml) -ヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (396mg, 66.8%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.14-7.25 (2H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=0.8Hz), 8.06-8.18 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=0.8Hz), 8.93 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) (neg.): 369 [M-H]<sup>-</sup>.

(製造例 106) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミックアシドフェニルエステル (200mg) をテトラヒドロフラン (16ml) に溶解さ

せた。攪拌下に 1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン (0.236ml) を加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア粗生成物 (218mg) を得た。この粗生成物 (218mg) をメタノール (5ml) -テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (115mg) を加え、系内を水素置換して 3 時間攪拌した。触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (91.0mg, 45%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.56-1.74 (2H, m), 1.80 (2H, ddd,  $J=3.6, 12, 12.4\text{Hz}$ ), 2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.86-3.00 (5H, m), 3.74 (2H, brs), 4.18 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.61 (1H, m), 8.34 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 107) 4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (20 g) のエタノール (200 mL) -テトラヒドロフラン (125 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (6.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 4.5 時間攪拌した。触媒をろ別し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色固体として表記化合物 (16.1 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.38 (2H, m), 6.34 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.59 (1H, dd,  $J=8.4, 10.4\text{Hz}$ ), 8.78 (1H, s).

(製造例 108) 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

窒素気流下、水素化ナトリウム (1.1 g) をジメチルスルホキシド (60 mL) に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 4-クロロ-2-ピリジナミン (2.9 g)、ついで 4-アミノ-3-フルオロフェノール (3.6 g, 28 mmol) を加え、窒素気流下、150℃で9時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に10%アンモニア水 (150 mL) と酢酸エチル (350 mL) を加えて分配した。有機層を10%アンモニア水 (150 mL) で2回洗浄した。あわせた水層を酢酸エチル (150 mL) で再抽出した。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水 (100 mL) で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色固体として表題化合物 (1.3g, 26%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.11 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.87 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J=8.8, 10.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J=4.4, 11.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6 Hz).

ESI-MS (m/z): 220 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 109) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (500 mg) のテトラヒドロフラン (23 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.318 mL) を加えた。氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル (0.357 mL, 2.28 mmol) を加え、窒素雰囲気下1時間20分攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、モルホリン (0.994 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカ



ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。得られた固体に酢酸エチル:ジエチルエーテル(1:10)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表記化合物(48 mg, 6.3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.74 (1H, ddd, J=2.4, 9.4, 9.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J=9.4, 9.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.19 (1H, s).

(製造例 110) ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にトリエチルアミン(0.223 mL)を加え、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル(0.200 mL)を加え、窒素雰囲気下2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣に室温でN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)、ピロリジン(0.667 mL)を加え、室温で21時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色油状物として表記化合物(94 mg, 13%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 5.15 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.81 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 12.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.61 (1H, s).

(製造例 111) メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

塩化チオニル (500 mL) を室温で攪拌し、ピコリン酸 (200 g) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、反応液を 85℃ で 20 分間攪拌した。さらに 100℃ で 157 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧留去した。氷冷下、残渣にメタノール (500 mL) をゆっくりと加えた。氷冷浴中 1 時間攪拌した後、室温で 17.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル：テトラヒドロフラン = 2 : 1 (1.0 L) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (500 mL) で 2 回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にヘキサン (200 mL)、ジエチルエーテル (40 mL) を加えて、室温で 13 時間攪拌した。析出した固体をろ取、ろ物をヘキサン (100 mL)－ジエチルエーテル (20 mL) 混合溶媒で 2 回洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色固体として表題化合物 (182 mg, 65.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.99 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz).

(製造例 112) メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (200 mg)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (202 mg)、クロロベンゼン (0.6 mL) の混合物を、窒素雰囲気下 120℃ で 2 時間 20 分攪拌した。反応液を室温まで冷却後、固化した反応混合物を少量の N, N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) に付した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物 (94 mg, 27.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.89 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=1.6, 5.6 Hz), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.29 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6 Hz).

(製造例 1 1 3) メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート (200mg) のメタノール (40 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温で 4.5 時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体 (181 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 6.98 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

(製造例 1 1 4) メチル 4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ]}フェノキシ}ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート (179 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (202 mg, 1.02 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (453 mg, 1.02 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 21 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和食塩水 (50 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡褐色粉末として表題化合物 (96.3 mg, 31.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.59 (2H, s), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=5.0, 8.8$  Hz), 8.09 (1H, m), 8.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz),

10.14 (1H, s), 10.26 (1H, s).

(製造例 1 1 5) 4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-カルボン酸

メチル 4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-カルボキシレート (96.3 mg) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、水 (0.50 mL)、水酸化リチウム-水和物 (15.7 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に1 N塩酸 (30 mL) を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 mL) -テトラヒドロフラン (100 mL) を加えた後、分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後した。溶媒留去して得られた固体をヘキサンに懸濁させてろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡黄色固体として表記化合物の粗体 (99.5 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.60 (2H, s), 7.08-7.11 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.37 (2H, dd, J=2.4, 11.4 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 8.09 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.15 (1H, s), 10.27 (1H, s).

(製造例 1 1 6-1) 2-(トリメチルシリル) エチル (4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-イル)カルバメート

(製造例 1 1 6-2) N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

4- {3-フルオロ-4- [2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-カルボン酸 (93.2 mg, 0.218 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0759 mL, 0.545 mmol)、2-(トリメチルシリル) エタノール (0.0344 mL, 0.240 mmol) を加えた。室温でジフェニルホスホリルアジド (0.0517 mL, 0.240 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で30分間、110℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却

後、酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1) で精製することにより、2-（トリメチルシリル）エチル（4-（3-フルオロ-4-（2-（4-フルオロフェニルカルバモイル）アセチルアミノ）フェノキシ）ピリジン-2-イル）カルバメート（製造例 116-1）（24.0 mg, 20.3 %）と N-（4-（2-アミノピリジン-4-イルオキシ）-2-フルオロフェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）マロナミド（製造例 116-2）（31.2 mg, 35.9 %）をそれぞれ得た。

（製造例 116-1）<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.02 (9H, s), 0.99-1.03 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 6.98 (2H, dd, J=4.4, 4.8 Hz), 7.51 (2H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.25 (1H, brs), 9.43 (1H, brs).

（製造例 116-2）<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.61 (2H, s), 4.65 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.2, 6.0 Hz), 6.29-6.88 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 9.34 (1H, s), 9.49 (1H, s).

（製造例 116-2）の別途合成法を以下に記載する。

4-（4-アミノ-3-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-イルアミン（100 mg）の N, N-ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液に N-（4-フルオロフェニル）マロニック アシド（189mg）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（424 mg）を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 mL）と飽和食塩水（80 mL）に分配した。水層を酢酸エチル（50 mL）で抽出後、あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色結晶として表題化合物(182 mg, 66.1%)を得た。

(製造例 117) メチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート(851 mg)のテトラヒドロフラン(200 mL)溶液に水酸化パラジウム(309 mg、パラジウムとして20%含有)を加え、水素雰囲気下室温で2.5時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を液量約20 mLまで減圧下に濃縮した。ここに水(15 mL)、アセトン(30 mL)、炭酸ナトリウム(771 mg)を加え、氷冷浴中で攪拌した。ここに塩化ベンジルオキシカルボニル(0.449 mL)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル(200 mL)と飽和食塩水(100 mL)を加えて分配した。水層を酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物(738 mg, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=2.4, 5.4$  Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 6.40 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.20 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=5.4$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 419  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 118) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

メチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート(1.02 g)をエタノール(25 mL)-メタノール(50 mL)-N,N-ジメチルホルムアミド(7.5 mL)混合溶媒に溶解させ、水(7.5 mL)を

加えた。室温で攪拌下、ここに水酸化リチウム一水和物(185 mg)を加え、室温で 1. 5時間攪拌した。反応液に1 N塩酸(30 mL)を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(100 mL)ーテトラヒドロフラン(100 mL)混合溶媒を加えて分配した。有機層を飽和食塩水(50 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をジエチルエーテル(20 mL)ーヘキサン(20 mL)混合溶媒に懸濁させた。固体をろ取り、ろ物を通気乾燥することにより、淡褐色固体として表記化合物(846 mg, 86.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.18 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.24-7.46 (8H, m), 7.75 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.59 (1H, s).

(製造例 119-1) ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート

(製造例 119-2) 2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸(2.85 g)のN-メチルピロリドン(30 mL)溶液にトリエチルアミン(2.59 mL), 2-(トリメチルシリル)エタノール(1.28 mL)を加え、さらにジフェニルホスホリルアジド(2.59 mL)を加えた。窒素雰囲気下、室温で1時間、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル(100 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製した。二つの目的物画分をそれぞれ濃縮した。黄色固体として2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート(製造例 119-2; 747 mg, 20.2%)、褐色固体としてベンジ

ル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カ  
ルバメート (製造例 1 1 9-1; 618 mg, 23.5 %) を得た。

(製造例 1 1 9-2);

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.06 (9H, m), 1.03 (2H, m), 4.24 (2H, m), 5.23  
(2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.66-6.93 (3H, m),  
7.34-7.42 (5H, m), 7.61 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m).

ESI-MS : 520 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 1 1 9-1);

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0  
Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.34-7.42  
(5H, m), 7.94 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10 (1H, m).

ESI-MS : 354 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 1 2 0) ベンジル {4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジ  
ン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニ  
ル] カルバメート (163 mg, 0.461 mmol) のテトラヒドロフラン (4.50 mL) 溶液に  
トリエチルアミン (0.128 mL, 0.918 mmol) を加え、クロロギ酸フェニル (0.0872  
mL, 0.695 mmol) を滴下し、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、  
残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、ジメチルアミン塩酸塩 (188 mg,  
2.31 mmol)、トリエチルアミン (0.386 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応  
液に酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30  
mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタ  
ノール=20:1) で精製し、淡黄色粉末として目的物 (165 mg, 47.5 %) を得た

。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.02 (6H, s), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0,



6.0 Hz), 6.87–6.90 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.25–7.42 (5H, m), 7.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 425  $[M+H]^+$ , 447  $[M+Na]^+$ .

(製造例 1 2 1) 1 – [4 – (2 – アミノピリジン – 4 – イルオキシ) – 2 – フ

ルオロフェニル] – 3 – [2 – (4 – フルオロフェニル) アセチル] チオウレア

2 – (トリメチルシリル) エチル [4 – (4 – ベンジルオキシカルボニルアミノ – 3 – フルオロフェノキシ) ピリジン – 2 – イル] カルバメート (222 mg) のテトラヒドロフラン (7.0 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (71.2 mg) を入れ、水素雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ物をメタノール (5.0 mL) で

洗浄した。別容器に、4 – フルオロフェニル酢酸 (103 mg)、塩化チオニル (0.448 mL) を加え、90°C で 30 分間攪拌し、これを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (5.0 mL) に溶解させ、チオシアン酸カリウム (130 mg, 1.34 mmol) を加え、50°C で 1 時間攪拌した。この反応液を、室温で、先のろ液に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配

した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解させた後、1 M テトラブチルアンモニウム フロリド – テトラヒドロフラン溶液 (0.891 mL) を

加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M テトラブチルアンモニウム フロリド – テトラヒドロフラン溶液 (0.1 mL) を追加し、室温で 30 分間攪拌した。

さらに 1 M テトラブチルアンモニウム フロリド – テトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL) を追加し、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、淡黄色油状物として目的物 (75.4 mg, 43.5 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.73 (2H, s), 4.52 (2H, m), 6.02 (1H, dd,  $J=0.4, 2.0$  Hz), 6.31 (1H, dd,  $J=2.0, 5.8$  Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.98 (1H, dd,  $J=0.4, 5.8$  Hz), 8.26 (1H, m), 8.98 (1H, brs), 12.30 (1H, s).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 1 2 1) の別途合成法を以下に記載する。

4-フルオロフェニル酢酸 (482 mg) を塩化チオニル (1.09 mL) に溶解し、60°C で1時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニル (1.09 mL) を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。残渣をアセトニトリル (34.2 mL) に溶解し、チオシアン酸カリウム (607 mg) を加え、50°C で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシピリジン-2-イルアミン (500 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) と酢酸エチル (100 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体 (945 mg, 粗収率 42.9 %) を得た。この粗体 (220 mg) にエタノール (0.5 mL) - ジエチルエーテル (2.5 mL) を加え、結晶を析出させた。これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡褐色結晶として表記化合物 (42 mg) を得た。

(製造例 1 2 2) 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-フェニルアセチルチオウレア

2-(トリメチルシリル) エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] カルバメート (200 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (85.6 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で25時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した

ろ液を 20 mL になるまで濃縮した。別容器に、2-フェニルアセチル クロリド (0.0862 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液、チオシアン酸カリウム (117 mg) を加え、窒素雰囲気下、60°C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。ここに、先の濃縮したろ液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物 (250 mg) を得た。この淡黄色油状物をテトラヒドロフラン (0.80 mL) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.804 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.804 mL) を追加して、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製し、無色粉末として表記化合物 (58.9 mg, 37 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.75 (2H, s), 4.83 (2H, brs), 6.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.32 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25-8.29 (1H, m), 8.87 (1H, brs), 12.34 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 397 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 122) の別途合成法を以下に記載する。

2-フェニルアセチル クロリド (0.378 mL, 3.00 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (583 mg, 6.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、50°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (438 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) と酢酸エチル (100 mL) で分配した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (271 mg, 34.2 %) を得た。

(製造例 123) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (200 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.197 mL) を加え、クロロギ酸フェニル (0.107 mL) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、1-メチル-4-(メチルアミノ) ピペリジン (0.329 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (117 mg, 40.7 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63-1.67 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88-2.92 (5H, m), 4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.85-6.92 (3H, m), 7.22 (1H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 508 [M+H]<sup>+</sup>, 530 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 124) 3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア  
ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジ

ン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバメート (110 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (46.2 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、40 mL になるまで濃縮し、淡黄色の溶液として目的物のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) を得た。反応は定量的に進行したものとして、次反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 374 [M+H]<sup>+</sup>, 396 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 125) 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.00g) をN-メチルピロリドン (31.8ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、4-ニトロフェノール (6.51g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (15.9ml) を加えて 150°C にて 3 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (32ml) で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (764mg, 21.2%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.54 (2H, brs), 6.11 (1H, s), 6.35 (1H, m), 7.17 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.27 (2H, m).

(製造例 126) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (490mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.886ml)、クロロギ酸フェニル (0.798ml) を滴下した後、20 分攪拌した。反応液にピロリジン (1.42ml) を加え、40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃

縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：3）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（639mg, 91.8%）を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.98 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.08 (1H, brs), 7.19 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.4Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (2H, m).

（製造例 1 2 7） ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (636mg) をテトラヒドロフラン (18ml) -メタノール (18ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (412mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル (10ml) -ヘキサン (10ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、吸引乾燥することにより表記化合物 (524.9mg, 90.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (2H, m), 6.90 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.99 (1H, m).

（製造例 1 2 8） 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア

2-アミノ-4-(ニトロフェノキシ)ピリジン (761mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (14ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (1.16ml)、クロロギ酸フェニル (1.05ml) を滴下した後 30 分攪拌した。反応液に 2 N ジメチルアミン (メタノール溶液) (6.95ml) を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（609mg, 72.5%）を褐色固体として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (6H, s), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.28 (2H, m).

(製造例 129) 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア

- 10 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア (607mg) をテトラヒドロフラン (20ml) -メタノール (20ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (236mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (529.5mg, 96.7%) を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (6H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.11 (1H, brs), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

(製造例 130) [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミックアシド フェニルエステル

- 20 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (600mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (12ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.09ml)、クロロギ酸フェニル (0.979ml) を滴下した後、20分攪拌した。反応液にモルホリン (1.81ml) を加え、25分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾
- 25

燥することにより表記化合物 (854mg, 93.8%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.73 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.14–7.24 (4H, m), 7.32–7.46 (3H, m), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.27 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, brs).

5     (製造例 1 3 1)   モルホリンー4ーカルボキシリック アシド [4ー(4ーニトロフェノキシ)ピリジンー2ーイル] アミド

10     [4ー(4ーニトロフェノキシ)ピリジンー2ーイル]カルバミック アシド フェニルエステル (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (7ml) に溶解させ、モルホリン (0.187ml) を加えた後、一晚攪拌した。反応液にモルホリン (0.187ml) を追加し、2 時間 15 分間攪拌した。反応液を  $50^\circ\text{C}$  まで昇温し、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン; 酢酸エチル=1:1~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより表記化合物 (152mg, 61.9%) を褐色固体として得た。

15      $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.49 (4H, m), 3.73 (4H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.75 (1H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, m), 8.30 (1H, m).

20     (製造例 1 3 2)   モルホリンー4ーカルボキシリック アシド [4ー(4ーアミノフェノキシ)ピリジンー2ーイル] アミド

モルホリンー4ーカルボキシリック アシド [4ー(4ーニトロフェノキシ)ピリジンー2ーイル] アミド (227mg) にエタノール (10ml) ー水 (2ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (150mg)、塩化アンモニウム (300mg) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶

25



媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（6ml）－ヘキサン（12ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（81.3mg, 59.3%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.48 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.71 (4H, m), 6.44-6.56 (1H, m), 6.71 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 7.99 (1H, m).

（製造例 1 3 3） 4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック アシド [4－（4－アミノフェノキシ）ピリジン－2－イル] アミド

[4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル]カルバミック アシド フェニルエステル（100mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2ml）に溶解させ、4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン（148mg）を加えた後、50 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2～1：8）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより 4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック アシド [4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル] アミドを粗生成物として得た。

4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック アシド [4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル] アミド（117mg）をテトラヒドロフラン（3ml）－メタノール（3ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（61mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（2ml）－ヘキサン（2ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通

気乾燥することにより表記化合物 (59.5mg、54.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 5.04-5.15 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 9.06 (1H, brs).

(製造例 1 3 4) 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミック アシド フェニルエステル (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (144mg) を加えた後、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~1:8) により精製し、溶媒を減圧濃縮、減圧乾燥することにより 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミドを粗生成物として得た。

4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (121mg) をテトラヒドロフラン (3ml) -メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (61mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (84.8mg、75.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.78 (8H, m), 1.86 (2H, m), 2.38-2.54 (5H, m), 2.85 (2H, m), 3.65 (2H, brs), 4.12 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz),

6.66-6.76 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例 135) 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

- 5 [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミック アシド フェニルエステル (150mg) を窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (0.186ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40ml) - 飽和塩化アンモニウム水溶液 (10ml) で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗
- 10 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (117.7mg, 71.5%) を粗精製物として得た。
- 15 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレアをテトラヒドロフラン (4ml)-メタノール (4ml) に溶解後、窒素雰囲気攪拌下、10%パラジウム炭素 (65mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 20 (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下濃縮することにより表記化合物 (113.5mg, 定量的) を無色粉末として得た。
- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25-1.32 (1H, m), 1.77 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.84-2.96 (6H, m), 3.65 (2H, brs), 4.20 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.14 (1H, brs), 7.62 (1H, m), 8.00
- 25 (1H, d, J=6.0Hz).
- ESI-MS (m/z): 356 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 136) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (169mg) にメタノール (5ml) - テトラヒドロフラン (5ml) を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して 2 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、表記化合物 (168mg, 定量的) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 3.80-4.00 (3H, m), 6.40-6.55 (3H, m), 6.90-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz).

(製造例 137) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン (1.12 ml)、クロロギ酸フェニル (0.906 ml) を加え、これを氷冷下 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に N,N-ジメチルホルムアミド (16 ml)、モルホリン (1.4 ml) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 ml)、水 (100 ml) を加えてこれを分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水、1 N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた固体をジエチルエーテル (50 ml) に懸濁させた。この固体をろ取り、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表記化合物 (941 mg, 64.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.42 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.19 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.43 (1H, dd, J=2.4, 10.4 Hz), 9.44 (1H, s).

(製造例 138) モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (941mg) のエタノール (50 ml) 懸濁液に、水 (10 ml)  
 5 、電解鉄粉 (581 mg)、塩化アンモニウム (1.11 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.75 ml) を加え、90℃で30分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別した。ろ物を水、N, N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 ml)、水 (100 ml) を加えてこれを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (759 mg, 87.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.44 (2H, m),  
 15 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.95 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.20 (1H, s).

(製造例 139) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (50mg)  
 20 ) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.0697ml)、クロロギ酸フェニル (0.0627ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (115mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水

で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝2:1～1:1～酢酸エチル：エタノール＝19:1）で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（55.7mg, 66.2%）を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.08 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (4H, q, J=7.2Hz), 2.94 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.0Hz), 7.39 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.10 (2H, m), 8.29 (1H, s), 11.70 (1H, brs).

(製造例 140) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア (54.0mg) をテトラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させた。反応液に 10%パラジウム炭素 (27.2mg) を加え、反応系内を水素置換した後、一晚攪拌した。反応系内を窒素置換後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～酢酸エチル) で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (34.3mg, 68.6%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=7.2Hz), 1.79 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=6Hz), 2.67 (4H, q, J=7.2Hz), 2.91 (3H, m), 3.39 (2H, m), 3.70 (2H, brs); 6.45 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.97 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.33 (1H, m).

ESI-MS (m/z) : 391 [M+H]<sup>+</sup>

(製造例 141) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ}フェニル) カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (230 mg) のテトラヒドロフラン (6.50 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.181 ml) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.123 mL) を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml)、4-(1-ピロリジニル) ピペリジン (301 mg) を加え、室温で11時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) と水 (30 ml) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (165 mg, 47.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.93' (4H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 3.00 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 534 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 142) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート (91 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (36.4 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3.5時間攪拌した。ここにエタノール (5.0 ml) を加え、水素雰囲気下室温でさらに1.5時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量のテトラヒドロフランで洗浄し、表記化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。これを乾固直前まで濃縮した。精製せずに次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 1) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオ

ロー 4 - (3 - フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン - 4 - イ  
ル} アミド

窒素雰囲気下、2 - フェニルアセチル クロリド (0.079 ml) をアセトニトリル (3 ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (116.6 mg) を加え、同温で  
5 2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェ  
ノキシ) - 6 - [(ピロリジン - 1 - イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (76.0 mg)  
)- アセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留  
10 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:  
酢酸エチル = 1 : 4) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエ  
チルエーテル (3 ml) - ヘキサン (3 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通  
気乾燥することにより、表題化合物 (53.8 mg, 45.3%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.74 (2H, s),  
15 7.42-7.50 (8H, m), 7.71 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.83 (1H, m),  
8.51 (1H, m), 12.43 (1H, s).

(実施例 2) モルホリン - 4 - カルボキシリック アシド {6 - [2 - フルオ  
ロー 4 - (3 - フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン - 4 - イ  
ル} アミド

窒素雰囲気下、2 - フェニルアセチル クロリド (0.064 ml) をアセトニトリル  
(3 ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (94.8 mg) を加え、同温  
で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、モルホリン - 4 - カルボキシリック  
アシド [6 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イル]  
アミド (65.0 mg) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応  
25 液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し



た。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（３ ｍｌ）－ヘキサン（３ ｍｌ）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（５４．４ ｍｇ， ５４．６ %）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.53 (4H, m), 3.75 (6H, m), 7.42-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.44 (1H, s).

（実施例３） ピロリジン－１－カルボキシリック アシド [６－（２－フルオロ－４－{３－[２－（４－フルオロフェニル）アセチル]チオウレイド}フェノキシ）ピリミジン－４－イル]アミド

窒素雰囲気下、２－（４－フルオロフェニル）アセチル クロリド（１３５ ｍｇ）をアセトニトリル（５ ｍｌ）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（１５２ ｍｇ）を加え、同温で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－[(ピロリジン－１－イル)カルボニルアミノ]ピリミジン（９９．６ ｍｇ）のアセトニトリル（３ ｍｌ）溶液を加え、１５分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（５ ｍｌ）－ヘキサン（５ ｍｌ）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（１１１．８ ｍｇ， ６９．５ %）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.83 (2H, m), 7.18 (2H, dd,  $J=8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.46-7.50 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, s), 9.43 (1H, brs), 11.79 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例 4) モルホリンー 4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ  
ー 4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキ  
シ) ピリミジンー 4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (103mg) をアセト  
 5 ニトリル (3ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (116 mg) を加え  
 、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-フル  
 オロフェノキシ) - 6- [(モルホリンー 4-イル) カルボニルアミノ] ピリミジ  
 ン (79.5 mg) - アセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、10分間攪拌した。反応液  
 を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素  
 10 ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した  
 。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶  
 出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製した。目的物画分を濃縮し、  
 得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml) - ヘキサン (5 ml) を加えて懸濁させた  
 。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (71.9 mg, 56.9 %) を淡黄  
 15 色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.53 (4H, m), 3.71 (2H, m), 3.75 (4H, m), 7.12  
 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.43 (1H,  
 brs), 7.65 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, brs),  
 12.40 (1H, brs).

(実施例 5) ピペリジンー 1-カルボキシリック アシド {  
 20 6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピ  
リミジンー 4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.068ml) をアセトニトリル (5ml)  
 に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (100mg) を加え、同温で1.  
 5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジンー 1-カルボキシリック ア  
 25 シド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジンー 4-イル] アミ  
 ド (114mg) - アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢

酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (88.8mg, 50.8%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.18-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

(実施例6) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (92mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60°Cにてチオシアン酸カリウム (104mg) を加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (118mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (98.4mg, 52.5%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.71 (2H, s),

7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例7) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジメチルウレア

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (148mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (167mg) を加え、同温で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-6-イル]-3-ジメチルウレア (100mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル (1.5ml) -ヘキサン (1.5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (125.7mg, 75.3%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.95 (6H, s), 3.83 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.88 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.60 (1H, s), 11.79 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

(実施例8) 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.053ml) をアセトニトリル (4ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (77.7mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、得られた残渣に 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (49.0mg) 5 -アセトニトリル (5ml) 溶液を窒素雰囲気下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=19：1) により精製した。得られた粗精製物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI 10 Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=19：1) により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (0.5ml) -ヘキサン (1.0ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (8.1mg, 11.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.48-1.70 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.97 (2H, m), 15 2.25 (1H, m), 2.59 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, m), 7.18-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

(実施例9) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド 20

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (72.5mg) をアセトニトリル (2ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (81.6mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、 25

飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：3）により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル（0.5ml）－ヘキサン（1.5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物（15.8mg, 19.1%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.96 (4H, m), 3.45 (4H, m), 3.70 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, brs), 7.11 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.57 (1H, m), 12.26 (1H, brs).

10 (実施例 10) 4－{2－クロロ－4－[3－(2－フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}－2－[(ピロリジン－1－イル)カルボニルアミノ]ピリジン

窒素雰囲気下、2－フェニルアセチルクロリド（0.73ml）をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（107mg）を加え、同温で2時間  
15 攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4－（4－アミノ－2－クロロフェノキシ）－2－[(ピロリジン－1－イル)カルボニルアミノ]ピリジン（122mg）－アセトニトリル（5ml）溶液を加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得ら  
20 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：4～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物（66.7mg, 36%）を淡黄色結晶として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.75-1.85 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.30 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz),

7.63 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz),  
8.68 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.44 (1H, s).

(実施例 11) 4- {2-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウ  
レイド] フェノキシ} -2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリ  
5 ジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.93ml) をアセトニトリル (5ml  
に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (137mg) を加え、同温で3時間攪  
拌した。反応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ) -  
2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (164mg) -アセトニ  
10 トリル (5ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩  
水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル= 1 :  
4 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にヘキサン/酢酸エ  
15 チル (1 / 5) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題  
化合物 (115mg, 47%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.83  
(2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.8,  
8.8Hz), 8.09 (1H, d, J=2.8Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s), 11.81 (1H,  
20 s), 12.43 (1H, s).

(実施例 12) 4- {2-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウ  
レイド] フェノキシ} -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリ  
ミジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.86ml) をアセトニトリル (5ml  
に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (127mg) を加え、同温で3時間  
25 攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ)

5  
 10  
 15  
 20  
 25

- 6 - [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (145mg) - アセ  
 トニトリル (5ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和  
 炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得  
 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチ  
 ル = 1 : 2) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル/ヘ  
 キサン (1 / 2) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより  
 表題化合物 (122mg, 55%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83  
 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, d, J=0.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz),  
 8.00 (1H, d, J=2.4Hz), 8.39 (1H, d, J=0.8Hz), 9.41 (1H, s), 11.80 (1H, s),  
 12.39 (1H, s).

(実施例 13) 4 - (2-フルオロ-4- { 3 - [ 2 - (4-フルオロフェニル  
 ) アセチル] チオウレイド } フェノキシ) - 2 - [(ピロリジン-1-イル) カル  
 ボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2 - (4-フルオロフェニル) アセティック アシド (694mg) に  
 塩化チオニル (2.0ml) を加えて 50°C にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮  
 して得られた残渣を窒素雰囲気下、アセトニトリル (100ml) に溶解させた後、50  
 °C にてチオシアン酸カリウム (875mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を  
 室温まで冷却後、4 - (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) - 2 - [(ピロリ  
 ジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (949mg) を加え、1 時間攪拌した  
 。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム  
 水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した  
 。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出  
 液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 3) により精製した。目的物画分を濃縮  
 し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、



通気乾燥することにより表題化合物 (834.5mg, 54%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.98 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.73 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.47 (1H, s).

5 (実施例 14) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (100mg) をアセトニトリル (2ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (126mg) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (41mg) -アセトニトリル (4ml) 溶液を加え、さらに 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (21.4mg, 34%) を淡黄色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.50 (1H, s).

(実施例 15) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

25 窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.180ml) をアセトニトリル (20ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (197mg) を加え、同温で 2

時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル (20ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて 30 分間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた 2-フェニルアセチルイソチオシアネートをトルエン (5ml) -エタノール (5ml) 溶液とした。この溶液に 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (168mg) を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (106mg, 42%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.68 (1H, d, J=4.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.22 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

(実施例 16) 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-シクロヘキシルアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-シクロヘキシルアセチルクロリド (80mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (97mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (58mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（１０ｍｌ）を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン（２０ｍｌ）で希釈した後、結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（４５．６ｍｇ，４８％）を白色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.80–1.80 (11H, m), 2.36 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.89 (6H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.36–7.43 (2H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=1.2, 8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.68 (1H, s).

10 (実施例 17) 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-ノルボルナンアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセティックアシド（６６ｍｇ）を塩化チオニル（０．５ｍｌ）に溶解させ、５０℃にて１時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して2-ノルボルナンアセチルクロリド粗生成物を得た。窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセチルクロリド粗生成物をアセトニトリル（５ｍｌ）に溶解させ、５０℃にてチオシアン酸カリウム（８４ｍｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン（５０ｍｇ）を加え、３０分間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（５ｍｌ）を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン（１０ｍｌ）で希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（３９．７ｍｇ，４８％）を白色結晶として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.60–2.30 (13H, m), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H,

dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.65 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 486 [M+1]<sup>+</sup>.

- 5      (実施例 18) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(2-フェニルアセチル)チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.142 mL) を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル (0.160 mL) を加え、窒素雰囲気下 30 分間攪拌した。この溶液のうち 4.0 mL を減圧下に濃縮した。ここに N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、モルホリン (0.989 mL, 1.14 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL)-水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物 (42 mg) を得た。

- 20      <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 510 [M+1]<sup>+</sup>.

- 25      (実施例 19) ピペリジン-1-カルボン酸 (4-{3-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)アミド

1 — [4 — (2 — アミノピリジン — 4 — イルオキシ) — 2 — フルオロフェニル] —  
 3 — (2 — フェニルアセチル) チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL)  
 溶液にトリエチルアミン (0.142 mL) を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル  
 (0.160 mL) を加え、窒素雰囲気下 30 分間攪拌した。この溶液を 3 等分し、溶媒  
 を減圧下濃縮した。ここに N, N — ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、ピペリジン  
 (0.112 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL) — 水 (40  
 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
 溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキ  
 サン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得ら  
 れた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチル  
 エーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物  
 (50 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m),  
 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.03 (1H, m), 7.24-7.36 (6H, m),  
 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.19 (1H, s),  
 11.87 (1H, s), 12.23 (1H, s).

(実施例 20) ピロリジン — 1 — カルボン酸 {4 — [3 — フルオロ — 4 — (3 —  
 フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン — 2 — イル} アミド  
 2 — フェニルアセチル クロリド (0.054 mL, 0.43 mmol) のアセトニトリル (4.3  
 mL) 溶液に室温でチオシアン酸カリウム (83 mg) を加えた後、窒素雰囲気下 60  
 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、ピロリジン — 1 — カルボン酸  
 [4 — (4 — アミノ — 3 — フルオロフェノキシ) ピリジン — 2 — イル] アミド (90  
 mg) のアセトニトリル (4.0 mL) 溶液を加えた。反応液を室温まで昇温して 3 時間  
 攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無  
 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル)

で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (18 mg, 13 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.04 (1H, m), 7.25-7.36 (6H, m), 7.57 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.75 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

(実施例 2 1) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (50 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソチオシアネート (42 mg) を加え、室温で 2 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色固体として表題化合物 (22 mg, 0.043 mmol, 29 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.32 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 2 2) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

1- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -  
 3- [(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (100 mg) のテトラヒドロ  
 フラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.101 mL) を加えた後、氷冷攪拌下に  
 クロロギ酸フェニル (0.0454 mL) を加え、窒素雰囲気下10分間攪拌した。反応  
 5 液を減圧下濃縮した後、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、N, N-  
 ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン (151 mg) を加え、室温で  
 2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (150 mL) で希釈した後、飽和炭酸水素  
 ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られ  
 た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、ヘキサン：酢  
 10 酸エチル=1：2～酢酸エチル) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣  
 をさらにLC-MSにて精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナト  
 リウム水溶液を加えてアルカリ性とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を無  
 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、淡黄色油状物として表題化合物 (2.7  
 mg, 1.9 %) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.09 (6H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.06 (2H, m),  
 2.75 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=2.4,  
 6.0 Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  
 J=2.4, 11.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.96 (1H, brs), 12.36 (1H, s).  
 ESI-MS (m/z) (neg.): 583 [M-H]<sup>-</sup>.

20 (実施例23) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-  
 フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド  
 2-フェニルアセチル クロリド (0.0523 mL) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液  
 にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下50℃で1時間攪拌し  
 た。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-ア  
 25 ミノ-2-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (80 mg)、N, N-ジ  
 メチルホルムアミド (1 mL) を加え、窒素雰囲気下室温で21時間攪拌した。反応

液を酢酸エチル (100 mL) と水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル (4 mL) - エタノール (0.8 mL) に懸濁させた。

5 固体をろ取し、ジエチルエーテルでろ物を洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (38 mg, 31 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.28-7.36 (6H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.43 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 504  $[\text{M-H}]^-$ .

(実施例 24) モルホリン-4-カルボン酸 (4- {2-メチル-4- [3-(4-フルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) アミド

15 2- (4-フルオロフェニル) アセチル クロリド (63.2 mg) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下  $50^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン-4-カルボン酸 [4- (4-アミノ-2-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (60 mL)

20 で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 5 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた油状物にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 mL) - エタノール (0.4 mL) に懸濁させた

25 後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (14 mg, 11 %) を得た。



<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.38 (2H, dd, J=5.8, 8.8 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.40 (1H, s).

5 ESI-MS (m/z) (neg.): 522 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例 25) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.0549 mL) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg, 0.384 mmol) を加え、窒素雰囲気下 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で 21 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (4 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物を通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (51 mg, 41 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.66 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 488 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例 26) ピロリジン-1-カルボン酸 (4-{2-メチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル) アミド

2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (66.3 mg) のアセトニトリル

(30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg) を加え、窒素雰囲気下 50 °C で 1 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 mL) - エタノール (0.4 mL) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15 mg, 11.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J=6.0, 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.65 (1H, s), 11.71 (1H, s), 12.41 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 506 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例 27) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032 mL) をアセトニトリル (3 mL) に溶解させ、60 °C にてチオシアン酸カリウム (46.6 mg) を加え、同温で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 30 分間撹拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をトルエン (1 mL) - エタノール (1 mL) に溶解させた後、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチル

ルアミノプロピル) - 1-メチルウレアのトルエン(1.5ml)-エタノール (1.5ml) 溶液を窒素雰囲気下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:1) により精製した。粗精製物画分を濃縮した後、得られた残渣を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、減圧乾燥することにより表題化合物 (6.0mg, 12.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=6.8Hz), 1.80 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=5.6Hz), 2.68 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.6Hz), 3.74 (2H, s), 7.15-7.52 (9H, m), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 568 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 28) 3- { 4- [ 2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ] ピリジン-2-イル } -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にトルエン(1ml)-エタノール(1ml)を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3- [ 4- ( 4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル ] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (40.0mg) をエタノール(1ml)に溶解させ、D-10-カンファースルホン酸 (24.9mg) を加えて5分間攪拌した。この反応液に、先に合成した2-フェニルアセチルイソチオシアネートのトル

エン-エタノール溶液 (2ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (0.5ml) -ヘキサン (1.0ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (10.3mg, 17.5%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.29 (3H, m), 2.84-3.00 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 29) 3 - { 4 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - フェニルアセチルチオウレイド ) フェノキシ ] ピリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - 1 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] ウレア

窒素雰囲気下、2 - フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60°C にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にアセトニトリル (2ml) を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] ウレア (50.0mg) をエタノール (1ml) に溶解し、D-10-カンファースルホン酸 (27.9mg) を加え 5 分間攪拌した。この反応液に、先に合成した 2 - フェニルアセチルイソチオシアネートのアセトニトリル溶液 (2ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液を酢

酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:5~1:8) により精製し、目的物画分

5 を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1.5ml)ーヘキサン(1.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (35.0mg, 49.1%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.69 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.31 (3H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 594  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 30) 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-フェニルアセチルチオウレア(50mg)をテトラヒドロフラン(1.3ml)に攪拌下に溶解させた後、窒素雰囲気、氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン(0.040ml)、クロロギ酸フェニル(0.040ml)を順次加え、室温に昇温して10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}カルバミ

20 ック アシド フェニルエステルを粗生成物として得た。この粗生成物をN、N-ジメチルホルムアミド(1.3ml)に溶解させ、室温にて、N-メチルモルホリン

(0.100ml)、4-アミノ-1-メチルピペリジン(101mg)を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲル  
 5 カラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=9:1)により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチル  
 エーテル(1ml)-ヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物(67.6mg, 56.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.72 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.19 (2H, m),  
 10 2.29 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.72-3.85 (3H, m), 6.13 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.16 (1H, m), 7.27-7.46 (7H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 9.44 (2H, m), 12.58 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例31) 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-{4-  
 15 -[4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル  
 }ウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-  
 1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア(60mg)をエタノール(1ml)に攪拌下に溶解  
 させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸(39.3mg)を加え5分間攪拌  
 20 した。フェニルアセチルイソチオシアネート(トルエン溶液、1.82 M, 0.074ml)を  
 加え、さらに1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30 ml)、飽和炭酸水素ナ  
 トリウム水溶液(20 ml)を加えて分配した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水  
 溶液、水、飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し  
 て得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液  
 25 ; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製し、粗精製画分を濃縮  
 した。得られた残渣をLC-MSにて精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(0.3ml)-ヘキサン(0.1ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (2.0mg, 2.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.96 (5H, m), 3.75 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, brs), 7.32 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.66-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 3 2) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミドをエタノール (3.0 mL) に溶解させ、ここに、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (75.5 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート (45.5 mg) - トルエン (3.0 mL) 溶液を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル (3 mL)、ヘキサン (3 mL) を順次加えて懸濁させた。固体をろ取、ろ物をジエチルエーテル (1 mL) で洗浄し、通気乾燥すること

により、無色粉末として表題化合物 (17.8 mg, 18 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m),  
2.13 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60  
(1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 7.45 (1H,  
5 d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.25 (1H, s), 11.88 (1H,  
brs), 12.23 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 33) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[3-フルオ  
ロー4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル  
10 }-1-メチルウレア

窒素雰囲気下、1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオ  
ロフェニル]-3-フェニルアセチルチオウレア (69.4 mg) のテトラヒドロフラ  
ン (2.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0488 mL)、クロロギ酸フェニル (0.0329  
mL) を順次加え、室温で10分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。ここにN  
15 , N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパ  
ン-1, 3-ジアミン (101 mg) を加え、室温で10.5時間攪拌した。反応液を  
水 (30 mL) と酢酸エチル (50 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗  
浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢  
20 酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1) で精製し、目的物画分を濃縮した。  
得られた固体にジエチルエーテル (1 mL)、ヘキサン (1 mL) を加えて懸濁させた。  
固体をろ取り、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15.8 mg,  
15.9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.06 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.77 (2H, m), 2.49 (2H,  
25 m), 2.65 (4H, q, J=7.2 Hz), 2.90 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.48  
(1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.89 (2H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=2.4



Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 567 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 3 4) 3- { 4- [ 3-フルオロ-4- ( 3-フェニルアセチルチオウ  
レイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} -1-メチル-1- ( 1-メチルピペ  
リジン-4-イル) ウレア

製造例 1 2 4 で合成した 3- [ 4- ( 4-アミノ-3-フルオロフェノキ  
シ) ピリジン-2-イル] -1-メチル-1- ( 1-メチルピペリジン-4-イル  
) ウレアのテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を乾固直前まで濃縮した後、エタノール (3.0 mL) を加えた。この溶液に、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (48.1 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。フェニルアセチルイソチオシアネート (29 mg) - トルエン (3.0 mL) 溶液を加え、さらに室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1 mL)、ヘキサン (5 mL) を加えて懸濁させた。10 分間静置した後、上清を除去し、残った溶媒を減圧留去した。得られた固体を減圧乾燥し、無色粉末として表題化合物 (20.5 mg, 34.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.64-1.82 (4H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.93 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 7.31-7.33 (2H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.31 (1H, m), 8.47 (1H, brs), 12.33 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 551 [M+H]<sup>+</sup>, 573 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 3 5) 3- [ 4- ( 3-フルオロ-4- { 3- [ 2- ( 4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -1, 1-

ジメチルウレア

窒素雰囲気下、1-〔4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオ  
ロフェニル]-3-〔2-(4-フルオロフェニル)アセチル〕チオウレア (26 mg)  
のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0175 mL)、クロロ  
5 ギ酸フェニル (0.0118 mL) を順次加え、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧  
下濃縮した後、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ、トリ  
エチルアミン (0.0873 mL), ジメチルアミン塩酸塩 (25.6 mg) を加え、室温で2  
4時間攪拌した。反応液に水 (30 mL)、酢酸エチル (50 mL) を加え、室温で4時  
間攪拌した後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水  
10 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (Fuji Silysia NH, ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~  
酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製し、粗精製画分を濃縮した。得られた  
残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘプタン:酢酸エチル  
=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製し、目的物画  
15 分を濃縮した。得られた淡黄色固体 (83.7 mg) を酢酸エチル (1 mL) -ヘキサン  
(3 mL) に懸濁させ、固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表  
題化合物 (4.8 mg, 15.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.03 (6H, s), 3.72 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  
J=2.4, 5.6 Hz), 6.92 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m),  
20 7.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.29 (1H,  
s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 484 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例36) 4-{4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェ  
ノキシ}-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボ  
25 ニルアミノ}ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル (2.0ml) に2-フェニルアセチル クロリド (

0.040ml) を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (60mg) を加え、同温で3時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、残渣にトルエン (2.0ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.0ml) を加えて15分間攪拌した。トルエン層 (0.7ml) を4-(4-アミノフェノキシ)-2-[[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリジン (27mg) と (S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (32mg) のエタノール (1.0ml) 溶液に室温にて加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (17.2mg, 44%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 8.50-8.70 (1H, br), 12.31 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 559 [M+1]<sup>+</sup>

(実施例 37) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ}-2-[(4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

2-アミノ-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン (0.080ml)、クロロギ酸フェニル (0.080ml) を滴下した後、室温に昇温して20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解させ、N-メチルモルホリン (0.2ml)、4-オキシピペリジン塩酸塩一水和物 (272mg) を室温にて加えて 23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (83.1mg, 63%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.40-2.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 6.57 (1H, m), 7.20-7.45 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.48 (1H, s), 12.46 (1H, s).

(実施例 38) 2- {[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン

4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[(4-オキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (38mg) のジクロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩 (15mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (22.8mg, 57%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.28 (6H,

s), 2.34 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 551 [M+1]<sup>+</sup>

5 (実施例 39) 2- {[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {2-フルオロ-4- [3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4- {2-フルオロ-4- [3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [(4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン  
10 (38mg) のジクロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてアゼチジン塩酸塩 (17mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH  
15 、溶出液；酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (31.9mg, 78%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.80 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m),  
20 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 563 [M+1]<sup>+</sup>

(実施例 40) 4- {2-フルオロ-4- [3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- {[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

2-アミノ-4- {2-フルオロ-4- [3-(2-フェニルアセチル) チオウレ

イド]フェノキシ}ピリジン (66.6mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.0ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン (0.0462ml)、クロロギ酸フェニル (0.0527ml) を順次滴下した後、室温に昇温して 15 分間攪拌した。溶媒留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) に溶解させた後、4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン (136mg) を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95: 5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (46.3mg, 48%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.47 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.47 (1H, brs), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 577 [M+1]<sup>+</sup>.

(実施例 41) 3- {6- [2-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} -1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

3- [6- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (50mg) をエタノール (1ml) に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸 (62.3mg) を加え 5 分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート (トルエン溶液、0.355M, 0.565ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水

(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)－ヘキサン(2.0ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (12.4mg, 16.8%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30–1.72 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60–3.10 (5H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.00–7.60 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2, 11\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 4 2) 1, 1-ジメチル-3-{4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (149mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキサリル クロリド (0.175ml) を加えて  $110^\circ\text{C}$  にて一晚攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3.4ml) に溶解させた後、3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1, 1-ジメチルウレア (100mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製した。粗精製画分を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物を再度、酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を

水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物をさらに、酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物をも

5 う一度、酢酸エチルと 1 N 塩酸で分配した。水層に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に少量の酢酸エチルと少量のヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (8.1mg, 5.1%) を淡黄色結晶として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (6H, s), 3.73 (2H, brs), 6.56 (1H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.45 (6H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, brs), 10.52 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

(実施例 43) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) ウレ  
イド] フェノキシ} -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジ  
ン

15

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (128mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキサリル クロリド (0.103ml) を加えて 120°C にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3.2ml) に溶解させ、4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (100mg)

20 ) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製した。目的物画

25 分を濃縮し、残渣に酢酸エチル (2ml) -ヘキサン (10ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (113mg, 75%) を白色結



晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 7.77 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.04 (1H, s).

5      (実施例 4 4)    2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-{2-フル  
オロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (126mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキサリルクロリド (0.101ml) を加えて 110℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (90mg) を加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH  
10      、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製し、目的物画分を濃縮した。残渣に酢酸エチル (1.5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (36.3mg, 26%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.01 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, m), 7.00-7.80 (10H, m), 8.04 (1H, m), 8.20 (1H, s), 10.61 (1H, s).

20      (実施例 4 5)    4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレ  
イド]フェノキシ}-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (203mg) を 1, 2-ジクロロエタン (20ml) に溶解させた後、オキサリルクロリド (0.174ml) を加えて 120℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェ  
25

ノキシ) - 2 - {[4 - (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボ  
 ニルアミノ} ピリジン (295mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し  
 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=98:  
 2) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、得られた褐色粉末状の残渣を  
 酢酸エチル (10ml) に溶解し、1 N 塩酸 (5ml) で抽出した。水層に 1 N 水酸化ナ  
 トリウム水溶液を滴下して中和した後、一晚攪拌した。析出した固体をろ取り、水  
 で洗浄した後、60°C にて温風乾燥することにより、表題化合物 (116mg, 28%) を淡  
 桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m),  
 1.90-2.00 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.75  
 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m),  
 7.59-7.64 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 10.57 (1H, s).

(実施例 46) ピロリジン-1-カルボン酸 {6 - [2-フルオロ-4 - (3  
 -フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセタミド (905 mg, 6.7 mmol) のジクロロエタン懸  
 濁液 (90 mL) にオキサリル クロリド (1.75 mL, 20.1 mmol) を加え、110°C で 12  
 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣に  
 ヘキサン (13.4 mL) を加え、フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液を調  
 整した。窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボン酸 [6 - (4-アミノ-2-  
 フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (40 mg) の N, N-ジメチル  
 ホルムアミド (1.0 mL) 溶液に上記フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶  
 液 (上清 0.948 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL)  
 と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウム  
 で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体に酢酸エチル (1.0 mL) を加えて懸濁

させた。固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (47.1 mg, 78.1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 7.25-7.36 (7H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, m), 8.37 (1H, dd,  $J=1.2$  Hz), 9.38 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.01 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 501  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 4 7) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (20 mg) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ、フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (0.019 mL、製造例 1) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチル:メタノール=1:1 に懸濁させた後、固体をろ取り、ろ物をメタノールで洗浄後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (10 mg, 34 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.78 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$  Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.69 (1H, s), 11.04 (1H, s), 11.18 (1H, s).

(実施例 4 8) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (54 mg) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (0.972 mL、製造例 1) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) で分配し

た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：2～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物を酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（9.5 mg, 12 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.28 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 516 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 49) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア (100 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (3.4 mL, 製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (1.0 mL, 製造例 1) を追加し、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒 (1 : 1, 200 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル) で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル (3 mL)、ヘキサン (3 mL) を加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより

、無色粉末として表題化合物 (8.3 mg, 5.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.67 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.27–7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 50) 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg) のテトラヒドロフラン (2.3 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (1.4 mL、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた粗体にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (55.2 mg, 47 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.25 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.27–7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.23 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 51) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジ

メチルウレア

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (125mg) を1, 2-ジクロロエタン (9ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.10ml) を加えて 110℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア (90mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:3) により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml)-ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (72.4mg, 49.8%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.06 (6H, m), 3.72 (2H, s), 7.10 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.34 (2H, brs), 10.58 (1H, brs). ESI-MS (m/z) (neg.): 469 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例52) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (50.0mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた後、フェニルアセチルイソシアネート トルエン溶液 (0.80ml, 0.5Mトルエン溶液、製造例1) を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

— (FUJI Silysia NH, 溶出液 ; 酢酸エチル:エタノール= 9 : 1) により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)－ヘキサン(0.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (63.1mg, 88.1%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.62 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.84-2.94 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.08-7.19 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.58-7.74 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 10.57 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 535 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 5 3) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

ベンジル 2-[フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメート (165 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (32.9 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。水素を窒素に置換した後、テトラヒドロフラン (5.0 mL)、10%パラジウム炭素 (32.9 mg) を追加し、水素雰囲気下、室温でさらに 2 時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量 (4mL) のテトラヒドロフランで触媒を洗浄した。得られたろ液にフェニルアセチル

イソシアネート (1.84 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート (1.84 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を追加し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に 酢酸エチル (50 ml) と飽和食塩水 (30 ml) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製し、目的物画分

を濃縮した。得られた淡赤色固体 (94 mg) をジエチルエーテル (3 mL) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄後、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物 (75.4 mg, 43.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.58 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.26-7.39 (7H, m), 8.12 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.17 (1H, m), 9.21 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 54) 3- { 4- [ 3-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ ] ピリジン-2-イル } -1, 1-ジメチルウレア

ベンジル { 4- [ 2- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ ] -2-フルオロフェニル } カルバメート (86.9 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (21.8 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 25 時間攪拌した。触媒をろ別し、触媒を少量のテトラヒドロフランで洗浄した。得られたろ液にフェニルアセチルイソシアネート (1.23 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル $\sim$ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた単黄色固体 (83.7 mg) に酢酸エチル (1 mL) - ジエチルエーテル (3 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として目的物 (48.0 mg, 51.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.90 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22-7.46 (7H, m), 8.12 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 474  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



(実施例 5 5) N-(3-フルオロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (106mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (189mg)、トリエチルアミン (0.134ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (424mg) を 50°C にて加え、同温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール=19：1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (116mg, 70.6%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37-3.41 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.83 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.29 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

(実施例 5 6) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (47.8mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (

89.3mg)、トリエチルアミン (0.063ml)、(1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (200mg) を 50°C にて加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール=95：5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル—ヘキサン (1：1) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (28.7mg, 38.4%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.92 (4H, m), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=2, 6.0 Hz), 6.90 (2H, m), 7.07 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=10.8Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 9.62 (1H, s), 10.08 (1H, brs).

(実施例 57) N—(3—フルオロ—4—{2—[(ピロリジン—1—カルボニル) アミノ] ピリジン—4—イルオキシ} フェニル)—N'—(2, 4—ジフルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4—(4—アミノ—2—フルオロフェノキシ)—2—[(ピロリジン—1—イル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) を N, N—ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N—(2, 4—ジフルオロフェニル) マロニック アシド (51.0mg)、トリエチルアミン (0.033ml)、(1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (105mg) を 50°C にて加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:3）により精製した。  
 目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル－ヘキサン（3:1）を加えて懸濁させた後、固体をろ取した。得られた固体をさらに酢酸エチル（1ml）に懸濁させた後、ろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（12.5mg, 15.4%）を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.59 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=5.6Hz), 7.09 (1H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=12.8Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.0, 15.2Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.53 (1H, m).

(実施例 58) N- (2-フルオロフェニル) -N' - (3-フルオロ-4- { 2- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、N- (3-フルオロ-4- { 2- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (20.0mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて2-フルオロフェニルアミン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (44mg) を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (15.3mg, 62.1%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.44 (4H, m), 3.61 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.10-7.23 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35

(1H, d, J=8.8Hz), 7.39 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 12.8Hz), 7.99 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

(実施例 59) N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-  
2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ}  
フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (20.0mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて 2, 6-ジフルオロアニリン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (44mg) を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (11.4mg, 44.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.42 (4H, m), 3.56 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.18 (2H, m), 7.25-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

(実施例 60) N-(2-メトキシフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-  
2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェ  
ニル) マロナミド

窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル

) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (20.0mg)  
 をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて2-メトキシフェ  
 ニルアミン (0.011ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベン  
 ゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキ  
 5 サフルオロホスフェート (44mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと  
 飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、  
 水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得ら  
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘ  
 キサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して  
 10 得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。  
 固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (15.0mg, 59.1%) を白色粉末  
 として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.55 (2H, brs),  
 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.90 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.99  
 15 (1H, m), 7.01 (1H, brs), 7.05-7.18 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz),  
 7.75 (1H, dd, J=2.8, 12Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 8.31 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),  
 8.54 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).

(実施例 61) N-シクロヘプチル-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピ  
 ロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロ  
 20 ナミド

窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル  
 ) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (20.8mg)  
 をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にてシクロヘプチルア  
 ミン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリ  
 25 アゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフル  
 オロホスフェート (46mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩

化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (19.7mg, 76.6%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.74 (10H, m), 1.95 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.44 (4H, m), 3.99 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, brs), 7.12 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=2.4, 12\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.85 (1H, brs).

(実施例 6 2) N-(2-クロロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、モルホリン-4-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (93.2mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50°C にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (105mg)、トリエチルアミン (0.074ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (236mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (52.6mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (118mg) を追加し、さらに 2 時間 45 分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1：3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン (20ml) - 酢酸エチル (2ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (77.1mg, 54.7%) を白色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36-3.44 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.63 (1H, m), 7.17 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.31 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例 63) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-クロロ-4-(2-  
10 -{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック  
アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド  
(129mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50°C にて N-(4-  
15 -フルオロフェニル) マロニック アシド (183mg)、トリエチルアミン (0.130ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチル  
アミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (411mg) を加え、5 時間 30  
分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと  
1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得  
20 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；  
酢酸エチル：エタノール=49：1) により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた  
残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；  
酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール=19：1) により精製した。目的物画分を濃  
縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し  
25 、通気乾燥することにより表題化合物 (64.7mg, 35.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (2H, t, J=7Hz), 1.20-1.35 (2H, m), 1.65

(4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.61 (2H, brs), 3.97 (2H, m), 6.32 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.10-7.25 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

5     (実施例 6 4)   N- (2-クロロ-4- { 2- [(アゼチジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (100mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にてN- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (186mg)、トリエチルアミン (0.131ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (417mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (128mg, 81.7%) を淡褐色粉末として得た。

20     <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.08-2.20 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.94 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.10 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

25     (実施例 6 5)   N- (2-クロロ-4- { 2- [(ピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-



3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (100mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (171mg)、トリエチルアミン (0.121ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (383mg) を加え、同温で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: エタノール=49:1) により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=49:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物<sup>1</sup> (123mg, 81.3%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.86 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.16 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例66) N-(2-クロロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (79.6mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (142mg)、トリエチルアミン (0.100ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム

ヘキサフルオロホスフェート(318mg)を加え、同温で2時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(5ml)ーヘキサン(5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(94.5mg, 76.9%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.72 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.31 (1H, brs).

(実施例67) N-(3-クロロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン(99mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(176mg)、トリエチルアミン(0.124ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(394mg)を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJISilysia NH、溶出液;酢酸エチル〜酢酸エチル:エタノール=95:5)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。

固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (102.9mg, 67.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (4H, m), 3.32-3.44 (4H, m), 3.46 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.92 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.57 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.41 (1H, brs), 9.92 (1H, brs).

(実施例 68) N-(3-クロロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (119mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (202mg)、トリエチルアミン (0.143ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (452mg) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=19:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (106.1mg, 58.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.39 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.63 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.4Hz), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.27 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

(実施例 69) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (59.5mg)、トリエチルアミン (0.042ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (134mg) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 5 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) - ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (40.4mg, 83.4%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.48 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.25 (1H, m), 10.31 (1H, s).

(実施例 70) N-{4-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、1-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3, 3-ジメチルウレア (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (65.1mg)、トリエチルアミン (0.046ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)

[トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (146mg) を加え、同温にて 1 時間 30 分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:5~1:8) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (43.4mg, 87.4%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.89 (6H, s), 3.48 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 7.15 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 8.85 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.31 (1H, s).

(実施例 71) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (30.0mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (85mg) を加え一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:3~酢酸エチル) により精製後、

目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (45.9mg, 97.5%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55 (4H, m),  
 5 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.08-7.24 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz),  
 7.58-7.66 (2H, m), 7.70 (2H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 9.23 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例 7 2) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (78.6mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (77.6mg)、トリエチルアミン (0.055ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (174mg) を室温にて加え、2時間攪拌した。  
 反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5~9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル/ヘキサン (1/5) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (33.3mg, 29%) を淡桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m),  
 25 1.70-1.80 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, m), 7.30-7.40

(3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.19 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).

(実施例 7 3) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-{[2-(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル]マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (22mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (45mg)、トリエチルアミン (0.032ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (100mg) を室温にて加え、50°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル/ヘキサン (1/2) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (29mg, 82%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.47 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.4Hz), 7.67 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.03 (1H, s), 9.53 (1H, s).

(実施例 7 4) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド (20.6mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.043ml)、塩化

アセチル (0.011ml) を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (9.3mg, 41%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.17 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.6Hz), 8.24 (1H, m), 8.35 (1H, m), 9.04 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

(実施例 75) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (20.2mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.042ml)、塩化プロピオニル (0.013ml) を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (9.0mg, 39%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.40 (2H, q, J=7.6Hz), 3.58 (2H, s), 6.62 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, m), 8.90 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

(実施例 76) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-イソブチルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオ



キシ) - 2 - フルオロフェニル] マロナミド (20.1mg) をN, N - ジメチルホルム  
 アミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.040ml)、塩化  
 イソブチリル (0.008ml) を室温にて滴下して1時間攪拌した。反応液に1 N水酸  
 化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機  
 5 層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI  
 Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を  
 減圧乾燥することにより、表題化合物 (11.7mg, 49%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.21 (3H, d, J=6.8Hz), 1.23 (3H, d, J=6.8Hz),  
 2.53 (1H, m), 3.60 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 6.89-6.92 (2H, m),  
 10 7.00-7.04 (2H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25  
 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.23 (1H, brs).

(実施例 77) N - (4 - フルオロフェニル) - N' - { 4 - [ 2 - (シクロブ  
 ロパンカルボニルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フルオロフェニル }  
 マロナミド

15 N - (4 - フルオロフェニル) - N' - [ 4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオ  
 キシ) - 2 - フルオロフェニル] マロナミド (21.3mg) をN, N - ジメチルホルム  
 アミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.030ml)、シク  
 ロプロパンカルボニル クロリド (0.010ml) を室温にて滴下して1時間攪拌した  
 。反応液に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) とメタノール (1.0ml) を加えて  
 20 攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル) に  
 より精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 ( 9.6mg, 39%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80-1.60 (5H, m), 3.56 (2H, s), 6.61 (1H, m),  
 25 6.93-7.08 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.12-8.17 (2H, m), 8.28  
 (1H, m), 8.57 (1H, m), 8.79 (1H, m).

(実施例 7 8) N-(4-フルオロフェニル)-N'-{2-フルオロ-4-[(4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ピリジル-4-イルオキシ}フェニル}マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド (17.0mg) をテトラヒドロフラン (1.0ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.015ml)、クロロギ酸フェニル (0.013ml) を室温にて滴下して 30 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させた後、室温にて 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (80mg) を加えて 23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (2.5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (10.4mg, 41%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-3.50 (17H, m), 3.59 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 6.64 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.27 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.15 (1H, m), 9.39 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 10.32 (1H, brs).

(実施例 7 9) N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]マロナミド (34mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.047ml)、塩化シクロプロパンカルボニル (0.016ml) を室温にて滴下して 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) とメタノール (1.0ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (21.1mg, 53%) を白色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80-1.60 (5H, m), 3.52 (2H, s), 6.64 (1H, m), 7.01-7.26 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.30 (1H, s).

(実施例 80) N-(2-フルオロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

- 10 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (48 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (48 mg)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を加え、50°C で 2.5 時間、ついで室温 5 6 時間攪拌した。
- 15 ここに N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシッド (48 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに 3.3 時間攪拌した。N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (48 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を追加した後、50°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣を LC-MS にて精製
- 20 し、目的物画分を濃縮した。濃縮後の残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃
- 25

縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15 mg, 21 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (2H, s), 3.40 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.29 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

(実施例 81) N-(2-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (30 mg) のテトラヒドロフラン (2.4 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.021 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0189 mL) を滴下し、20 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) 懸濁液に、氷水浴冷却下にピロリジン (0.0251 mL) を加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) により精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣をさらにシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) に付した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣にヘキサン (3 mL), ジエチルエーテル (1 mL), エタノール (1 滴) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物 (12.3 mg, 33.0 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.50

(1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.71 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 496 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 8 2) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピロリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

N-[4-(2-アミノピロリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (20 mg) のテトラヒドロフラン (1.6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.014 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0126 mL) を滴下し、30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (31 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をヘキサン (3 mL), ジエチルエーテル (1 mL) に懸濁させた後、ろ取し、淡黄色粉末として表題化合物 (5.0 mg, 17 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.26 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.02 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 579 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 8 3) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピロリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロ

フェニル) マロナミド

N- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -  
 N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド (35 mg) のテトラヒドロフラン (2.8  
 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.025 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェ  
 5 ニル (0.022 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得ら  
 れた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液に、氷水浴冷却下にN  
 , N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (54.3 mg) を加え、  
 室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と1 N水酸化ナトリウム水  
 10 溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI  
 Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製した。  
 粗精製画分を濃縮し、残渣をさらにLC-MSにて精製した後、目的物画分を濃縮  
 した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。  
 有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することによ  
 15 り淡褐色粉末として表題化合物 (4.1 mg, 8.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.70 (2H, m),  
 2.35-2.70 (6H, m), 2.83 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.58 (2H, s), 6.57 (1H, m),  
 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.6, 11.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4  
 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.09  
 20 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 569 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 84) N- {4- [2- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリジン-4-  
 イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) マロナ  
 ミド

25 N- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -  
 N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド (35 mg) のテトラヒドロフラン (2.8 mL)

溶液にトリエチルアミン (0.0245 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニ  
 ル (0.0221 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得ら  
 れた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液にジメチルアミン (  
 0.175 mL, 2.0 Mテトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で5時間攪拌した。ジ  
 5 エチルアミン塩酸塩 (35.8 mg)、トリエチルアミン (0.2 mL) を追加し、さらに室  
 温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と1 N水酸化ナトリウム水溶液  
 (30 mL) で分配した。有機層を1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗  
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ  
 過 (FUJI Silysia NH) に付した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラム  
 10 クロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸  
 エチル: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮して得  
 られた固体をエタノール (0.5 mL) - ジエチルエーテル (2.5 mL) に懸濁させた後  
 、ろ取り、通気乾燥することにより、淡赤色固体として表題化合物 (12.4 mg, 30%)  
 を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.89 (6H, s), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, m),  
 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.63 (2H, m), 8.03  
 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.92 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).  
 ESI-MS ( $m/z$ ) (neg). : 468  $[\text{M-H}]^-$ .

20 (実施例 85) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-4-(2  
-{[(4-ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジ  
ン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'  
 - (4-フルオロフェニル) マロナミド (60 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL)  
 -N, N-ジメチルホルムアミド (0.090 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.042 mL)  
 25 を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0378 mL) を加え、20分間攪拌  
 した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド

(2.4 mL) 懸濁液に 4-(1-ピロリジニル) ピペリジン (93 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)と 1 N 水酸化ナトリウム

水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) し、ろ液を減圧下濃縮した。

5 残渣にエタノール(0.5 mL)を加えた後、酢酸エチル(1 mL)ージエチルエーテル(5 mL)を加えて懸濁させ、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (62.4 mg, 71.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22-1.54 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 575 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (実施例 86) N-{4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド(60 mg)のテトラヒドロフラン(6 mL)-

20 N,N-ジメチルホルムアミド(0.090 mL)溶液にトリエチルアミン(0.042 mL)を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル(0.038 mL)を加え、20 分間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣の N,N-ジメチルホルムアミド(2.4 mL)懸濁液にジエチルアミン塩酸塩(61 mg)、トリエチルアミン(0.106 mL)を加え、室温で 7 時間 20 分攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(50 mL)と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をエタノール(0.5 mL)ージエチルエーテル(5



ml)に懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物(52.7 mg, 75 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5, 2, 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.87 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s).  
ESI-MS (m/z) : 466 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 87) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-メチル-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (189 mg), トリエチルアミン (0.5 mL), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (425 mg) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (70 mg, 45 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.3, 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.65

(1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

(実施例 88) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-メチル-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

- 5 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にてN-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (180 mg), トリエチルアミン (0.5 mL), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (404
- 10 mg) を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、析出した結晶を酢酸エチルに懸濁させ、ろ別した。ろ液を再度濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製した。目的
- 15 物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (13 mg, 8.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.40 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05

20 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.24 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

(実施例 89) N-(3-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'

25 '-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-

イル] - 1 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレア (30.0mg) を  
 N, N - ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて N - (4 - フルオロフ  
 エニル) マロニック アシド (31.7mg)、トリエチルアミン (0.022ml)、(1H - 1,  
 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホ  
 ニウム ヘキサフルオロホスフェート (71mg) を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢  
 酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウ  
 ム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留  
 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶  
 出液 ; 酢酸エチル : エタノール = 9 : 1) により精製した。目的物画分を濃縮し、  
 得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通  
 気乾燥することにより表題化合物 (15.0mg, 33.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.68 (2H, t, J=7Hz), 1.74 (2H, m), 1.96  
 (2H, t, J=11.6Hz), 2.23 (3H, s), 2.86 (5H, m), 3.49 (2H, m), 4.05 (1H, m),  
 6.63 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.02 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.8Hz),  
 7.24-7.36 (1H, m), 7.48-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz),  
 8.89 (1H, brs), 9.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 553 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 90) N - (4 - フルオロフェニル) - N' - (4 - { 2 - [ 3 - メチ  
 ル - 3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレイド] ピリジン - 4 - イルオキシ  
 } フェニル) マロナミド

3 - [ 4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - 1 - (1  
 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレア (20mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (1  
 ml) に溶解させ、室温にて N - (4 - フルオロフェニル) マロニック アシド (22.3mg)  
 、トリエチルアミン (0.016ml)、(1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 -  
 イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェ  
 ート (49.8mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)ーヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (21.3mg, 70.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.68 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.99 (2H, t, J=12Hz), 2.25 (3H, s), 2.87 (5H, m), 3.48 (2H, s), 4.09 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.02 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=6.0Hz), 8.87-9.12 (2H, m).

ESI-MS (m/z) : 557 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 9 1) N-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (40.5mg) - テトラヒドロフラン(20 mL)溶液 (製造例 1 2 4) にN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下に留去した。濃縮された溶液に室温でN-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (42.6mg)、トリエチルアミン (0.030ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (95.5mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)、水(15ml)、飽和食塩水(15ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸

エチル酢酸エチル:エタノール=95:5)により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)とヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物(29.1mg, 48.8%)を淡緑黄色固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.71 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.80-3.00 (5H, m), 3.55 (2H, m), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, m), 8.63 (1H, brs), 8.80 (1H, brs).

10 ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例92) N-(2-フルオロ-4-{2-[(4-メチル-[1,4]ジ  
アゼパン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'  
-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-  
15 N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド(17.6mg)のテトラヒドロフラン(2.0  
mL)溶液にトリエチルアミン(0.0154 mL)を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フ  
ェニル(0.00833 mL)を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。  
得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)、1-メチルホモピペラ  
ジン(0.0193 mL)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 mL)  
20 と水(30 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水(30 mL  $\times$  3)で洗浄し、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をヘキサン:ジエチルエーテル  
=1:1(3.0 mL)に懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥することにより、  
淡黄色粉末として表題化合物(10.2 mg, 42.8%)を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.45 (2H, m), 3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, m), 7.17 (2H, dd,  $J=9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H,

d,  $J=2.4$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.0, 9.0$  Hz), 8.04 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.82 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) : 539  $[M+H]^+$ .

(実施例 93) N-[2-フルオロ-4-(2-{3-メチル-3-[3-(4-  
5 -メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)  
フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-  
N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (17.6 mg) のテトラヒドロフラン (2.0  
mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0154 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フ  
10 エニル (0.00833 mL) を滴下し、10 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。  
得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、メチルー [3-(4-  
メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (67.1 mg) を加え、室温で 3 時  
間攪拌した。メチルー [3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミ  
ン (34.5 mg) を追加し、室温でさらに 3 時間攪拌した。さらにメチルー [3-(4-  
15 -メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (34.5 mg) を追加し、室温で  
2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) で分配した。有機  
層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留  
去して得られた残渣をシリカゲルカラム (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル  
: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた  
20 残渣に酢酸エチル (0.5 mL)、ヘキサン (2.5 mL) を加えて懸濁させた。固体が沈殿  
した後、上清を除去し、残った溶媒を減圧下に留去した。残渣を減圧乾燥すること  
により、無色粉末として表題化合物 (46.7 mg, 12.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (2H, m), 2.11-2.60 (11H, m), 2.81 (3H,  
s), 3.31 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.01 (1H, m),  
25 7.17 (2H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 7.6$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.0$   
Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$

Hz), 9.47 (1H, brs), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.78 (2H, m), 2.26-2.78 (11H, m), 2.89 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.55 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 6.88 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, s), 9.13 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 596 [M+H]<sup>+</sup>.

以下に記載された実施例は、実施例 1～93 に記載された方法に準じて合成された。

(実施例 94) ピロリジン-1-カルボチオイック アシド {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.067ml)、チオシアン酸カリウム (99.1mg)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)チオカルボニルアミノ]ピリジン (99.6mg) より表題化合物 (15.7mg, 14.6%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.05 (4H, m), 3.40-4.10 (6H, m), 6.62 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 7.72 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.36 (2H, dd, J=9.2Hz), 8.55 (1H, m), 12.42 (1H, s).

(実施例 95) 4-{3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-フェニルアセチル クロリド (0.2ml)、チオシアン酸カリウム (292mg)、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (166mg) より、表題化合物 (88.8mg, 35%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.82

(2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=3.2Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.74 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.36 (1H, s).

(実施例 9 6) 4- { 3-クロロ-4- [ 3- (2-フェニルアセチル) チオウ  
5 レイド] フェノキシ } - 2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリ  
ジン

2-フェニルアセチル クロリド (125mg)、チオシアン酸カリウム (157mg)、4-  
(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) - 2- [(モルホリン-4-イル) カルボ  
ニルアミノ] ピリジン (56.2mg) より、表題化合物 (34.3mg, 41%) を白色粉末と  
10 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.50 (8H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

(実施例 9 7) 4- { 4- [ 3- (2-シクロプロピルアセチル) チオウレイド  
15 ] - 2-フルオロフェノキシ } - 2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミ  
ノ] ピリジン

2-シクロプロピルアセティック アシド (114.2mg)、オキザリル クロリド (0.105ml)、チオシアン酸カリウム (222mg)、4- (4-アミノ-2-フルオロフェ  
ノキシ) - 2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (103mg  
20 ) より、表題化合物 (61.9mg, 42%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.02 (1H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.38 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.74 (1H, s), 11.51 (1H, s), 12.66 (1H, s).

(実施例 9 8) 4- { 4- [ 3- (3-エトキシプロピオニル) チオウレイド]  
25 フェノキシ } - 2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン



3-エトキシプロピオニック アシド (50mg)、塩化チオニル (0.5ml)、チオシア  
ン酸カリウム (81mg)、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-  
イル)カルボニルアミノ]ピリジン (50mg) より、表題化合物 (10.2mg, 13%) を  
淡黄色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.70-1.90 (4H, m),  
2.70-2.75 (2H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.21  
(2H, m), 7.52 (1H, s), 7.72-7.75 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.72 (1H,  
s), 11.50 (1H, s), 12.51 (1H, s).

- 10 (実施例 99) ピペリジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-  
フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリ  
ジン-2-イル]アミド (52 mg, 0.15 mmol)、0.1 M フェニルアセチルイソチオ  
シアネート アセトニトリル溶液 (7.5 ml, 0.75 mmol) より、無色粉末として表題  
化合物 (20 mg, 0.038 mmol, 25 %) を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m),  
3.84 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.29  
(1H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H,  
d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20 (実施例 100) アゼチジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-  
フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
アゼチジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリ  
ジン-2-イル]アミド (48 mg, 0.15 mmol)、0.1 M フェニルアセチルイソチ  
オシアネート アセトニトリル溶液 (7.5 ml, 0.75 mmol) より、無色粉末として表  
25 題化合物 (27 mg, 0.054 mmol, 36 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.95 (4H, m),

6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.27 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

(実施例 101) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フル  
オロ-4-{3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキ  
シ) ピリジン-2-イル] ウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-  
 3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (100 mg)、クロロギ酸フェ  
 ニル (0.0454 ml)、N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン (0.151 ml) より  
 、無色粉末として表題化合物 (0.8 mg, 0.6 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, m), 3.07 (6H, m), 3.31 (2H, m), 3.68 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 7.05 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J=2.2, 11.4 Hz), 8.41 (1H, brs),  
 8.74 (1H, s), 12.04 (1H, brs), 12.46 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 571 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 102) 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (4-{2-フルオ  
ロ-4-[3-(4-フルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピ  
リジン-2-イル) アミド

t-ブチル 4-(4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル) ア  
 セチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イルカルバモイル) ピペリジン  
 -1-カルボキシレート (38.8 mg, 0.062 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.50 ml)  
 からピペリジン-4-カルボン酸 (4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フル  
 オロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) アミド  
 粗生成物を得た (ESI-MS (m/z): 526)。この粗生成物、37%ホルマリン水溶液  
 (0.0231 ml)、酢酸 (0.0142 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (26.3

mg) より、無色粉末として表題化合物 (1.1 mg, 3.29 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70–1.83 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.76 (3H, m), 2.84–2.98 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.74 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.18 (2H, m), 7.36–7.42 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=2.2, 12.2$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 10.76 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.47 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 540  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 103) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、モ  
ルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジ  
ン-2-イル]アミド (66 mg) より、淡褐色固体として表題化合物 (7.0 mg, 6.9 %  
) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.19 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.27 (1H, m), 11.74 (1H, s), 12.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 504  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(実施例 104) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、ピ  
ロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジ  
ン-2-イル]アミド(62 mg) より、無色粉末として表題化合物 (18 mg, 18 %) を  
得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.28–7.36 (5H, m),

7.53 (1H, s), 7.66 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.70 (1H, brs), 11.73 (1H, s), 12.04 (1H, s).

(実施例 105) 4- {3-クロロ-4- [3-(2-フェニルアセチル) チオ  
ウレイド] フェノキシ} -2-(シクロプロピルカルボニルアミノ) ピリジン

5 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (471mg)、トリ  
エチルアミン (0.384ml)、シクロプロパンカルボン酸 (0.22ml)、(1H-1, 2,  
3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウ  
ム ヘキサフルオロホスフェート (1216mg) より、4-(4-アミノ-3-クロロフ  
10 エノキシ) -2-(シクロプロピルカルボニルアミノ) ピリジン粗生成物 (63mg)  
) を得た。この粗生成物 (63mg)、2-フェニルアセチル クロリド (97mg)、チオ  
シアン酸カリウム (122mg) より、表題化合物 (30.6mg, 2工程 6.4%) を白色結晶  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.99 (1H, m),  
3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d,  
15 J=3.2Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz),  
10.91 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.40 (1H, s).

(実施例 106) 4- {2-フルオロ-4- [3-(2-シクロプロピルアセチ  
ル) ウレイド] フェノキシ} -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ  
] ピリジン

20 2-シクロプロピルアセトアミド (124mg)、オキサリル クロリド (0.109ml)、4  
-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カ  
ルボニルアミノ] ピリジン (79mg) より表題化合物 (8.5mg, 7.7%) を白色結晶と  
して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.17-0.21 (2H, m), 0.47-0.52 (2H, m), 1.03  
25 (1H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.29 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.60  
(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.30-7.48 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.11

(1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.70-10.74 (2H, m).

(実施例 107) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン

5 2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (153.2mg)、オキサリル クロリド (0.110ml)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (107mg) より、表題化合物 (9.8mg, 5.6%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.75 (2H, s), 6.55  
10 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.15-7.41 (6H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 9.15 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.03 (1H, s).

(実施例 108) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

15 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (100 mg, 0.266 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート 0.5Mヘキサン溶液 (3.4 ml, 製造例 1) より、無色粉末として表題化合物 (27.1 mg, 19%) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.35-2.46 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.90 (1H, s), 7.27-7.41 (7H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.11 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

25 (実施例 109) 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ア

ミド

t-ブチル 4- { 4- [ 2-フルオロ-4- ( 3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イルカルバモイル} ピペリジン-1-カルボキシレー  
 ト (60 mg, 0.101 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.50 ml) からピペリジン-4-カ  
 5 ルボン酸 { 4- [ 2-フルオロ-4- ( 3-フェニルアセチルウレイド) フェノ  
 キシ] ピリジン-2-イル} アミド粗生成物を得た。 (ESI-MS (m/z) : 492)。こ  
 の粗生成物、37%ホルマリン水溶液 (0.0376 ml, 0.505 mmol)、酢酸 (0.0231 ml,  
 0.404 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (42.8 mg, 0.202 mmol) よ  
 り、無色粉末として表題化合物 (51.1 mg, 22.5 %) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.49-1.61 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.80 (2H,  
 m), 2.13 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.71 (1H, m),  
 7.25-7.42 (7H, m), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.78 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=6.0  
 Hz), 10.51 (1H, s), 10.62 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 506 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (実施例 110) ピロリジン-1-カルボン酸 { 4- [ 3-メチル-4- ( 3-  
 フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [ 4- ( 4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ピリ  
 ジン-2-イル] アミド (100 mg, 0.32 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート  
 (2.0 ml, 1.0 mmol, 0.5 Mヘキササン溶液、製造例1)より、無色粉末として表題化  
 20 合物 (6.8 mg, 4.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.22 (3H, s), 3.34 (4H, m),  
 3.75 (2H, s); 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.07  
 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d,  
 J=8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.64 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.04 (1H,  
 25 s).

ESI-MS (m/z) : 474 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 1 1 1) モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg, 0.24 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mヘキサン溶液) (2.0 ml) より、無色粉末として表題化合物 (10.5 mg, 8.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.21 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 512 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 1 1 2) ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg, 0.256 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mヘキサン溶液) (2.0 ml) より、無色粉末として表題化合物 (11.3 mg, 9.32 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.32 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.96 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 496 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 1 1 3) N-(4-フルオロベンジル)-N'-(3-フルオロ-4-[2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ]フェニル)オキサミド

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)

カルボニルアミノ] ピリジン (100mg)、トリエチルアミン (0.132ml)、N-(4-フルオロベンジル) オキサリック アシド (187mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (419mg) より表題化合物 (74.4mg, 48%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 4.38 (2H, d, J=6.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, m), 7.34-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 9.63 (1H, t, J=6.0Hz), 11.03 (1H, s).

10 (実施例 114) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-[2-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル) マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (20.0mg)、トリエチルアミン (0.020ml)  
15 )、塩化ピバロイル (0.009ml) より表題化合物 (3.7mg, 15%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.29 (9H, s), 3.57 (2H, s), 6.63 (1H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.4Hz), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, m), 8.69 (1H, brs), 8.90 (1H, brs).

20 (実施例 115) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(2-ジメチルアミノ)アセチルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル) マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (50mg)、トリエチルアミン (0.088ml)  
25 )、N, N-ジメチルグリシン (65mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール



－１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホス  
フェート (278mg) より表題化合物 (8.6mg, 14%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.37 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.63  
(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, m), 7.30-7.55 (2H,  
5 m), 7.87 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.29 (1H, m), 8.57 (1H, brs), 8.79  
(1H, brs), 9.69 (1H, brs).

(実施例 116) (4- {3-フルオロ-4- [2- (4-フルオロフェニルカ  
ルバモイル) アセチルアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-イル) カルバミック ア  
シド メチルエステル

10 N- (4-フルオロフェニル) -N' - [4- (2-アミノピリジン-4-イルオ  
キシ) -2-フルオロフェニル] マロナミド (11.3mg)、トリエチルアミン (0.016ml  
)、クロロギ酸メチル (0.0044ml) より表題化合物 (5.0mg, 39%) を白色粉末とし  
て得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.59 (2H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, m),  
7.00-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H,  
m), 10.11 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.29 (1H, s).

(実施例 117) N- (4- {2- [3- (3-ジエチルアミノプロピル) -3  
-メチルウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} -3-フルオロフェニル) -N'  
- (4-フルオロフェニル) マロナミド

20 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4- (4-アミノ-2-フルオロフ  
ェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチルウレア (50 mg)、N- (4-フル  
オロフェニル) マロニック アシド (76.3 mg), トリエチルアミン (0.0539 ml),  
(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルア  
ミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (171 mg) より、淡黄色粉末と  
25 して表題化合物 (31 mg, 42 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m),

2.31-2.60 (6H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.21 (1H, brs), 10.26 (1H, s), 10.50 (1H, s).

5 (実施例 118) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (50 mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (78.7 mg)、トリエチルアミン (0.2 ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (176 mg) より、淡黄色粉末として表題化合物 (31 mg, 42 %) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.53 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=6.8 Hz), 3.13 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 (実施例 119) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-2-メチルフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg)、トリエチルアミン (0.042 ml)、クロロギ酸フェニル (0.038 ml)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (93.1 mg) より、無色粉末として表題化合物 (7.4 mg, 8.6 %) を得

た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.68 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.31 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.17 (2H, dd,  $J=9.2, 9.2$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (2H, dd,  $J=5.2, 9.2$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.64 (1H, s), 10.02 (1H, brs), 10.27 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 120) N-[4-(2-アセトアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド(60 mg)、トリエチルアミン(0.027 ml)、塩化アセチル(0.053 ml)より、無色結晶として表題化合物(33.7 mg, 51%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.53 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.17 (2H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.62-7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.53 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 459  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 121) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-メチル-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(50 mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(90 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(202 mg)より、無

色粉末として表題化合物 (14 mg, 18 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, s),  
3.53 (4H, m), 6.51 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.16 (2H, dd, J=9.0, 9.0  
Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz),  
9.20 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS (m/z) : 508 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 1 2 2) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-メチル-4-{  
2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェ  
ニル) マロナミド

10 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ) ピリ  
ジン-2-イル] アミド (50 mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシ  
ド (95 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジ  
メチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (212 mg) より、無  
色粉末として表題化合物 (27 mg, 34 %) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.08 (3H, s), 3.22 (4H, m),  
3.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, dd,  
J=8.8, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.51 (2H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.60-7.65  
(3H, m), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.61 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS (m/z) : 492 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (実施例 1 2 3) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノエチル) ウレイ  
ド] ピリジン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(4-フルオロ  
フェニル) マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(2-  
-ジエチルアミノエチル)ウレア (95.9mg)、N-(4-フルオロフェニル) マロニ  
25 ック アシド (150mg)、トリエチルアミン (0.106ml)、(1H-1, 2, 3-ベン  
ゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキ

サフルオロホスフェート(337mg)より表題化合物(79.7mg, 56.3%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=7.2Hz), 2.49-2.52 (6H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=5, 7Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=6.0Hz), 8.20 (1H, m), 9.24 (1H, brs), 10.05 (1H, s), 10.30 (1H, s).

(実施例 1 2 4) N-(2-クロロ-4-{2-[3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ウレア(100mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(146mg)、トリエチルアミン(0.103ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(328mg)より表題化合物(90.1mg, 62.4%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.22-2.40 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55-7.70 (2H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.13 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

(実施例 1 2 5) N-[2-クロロ-4-(2-{3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレア(100mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(151mg)、トリエチルアミン(0.107ml)、

(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (339mg) より表題化合物 (79.7mg, 55.8%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.58 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.22-2.48 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.12 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.30 (1H, brs).

(実施例 126) N-[2-クロロ-4-(2-{3-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア (100mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (151mg)、トリエチルアミン (0.107ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (339mg) より表題化合物 (70.9mg, 48.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, m), 1.55 (2H, m), 2.46 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.23 (3H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2, 5.6Hz), 6.92 (1H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.60-7.65 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, m), 8.07 (2H, m), 9.14 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

(実施例 127) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(ピリジン-2-イル)マロナミド

N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド (70.0mg)、2-アミノピリジン (16.4mg)、トリエチルアミン (0.0363ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリ

アゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフル  
 オロホスフェート (116.0mg) より表題化合物 (11.9mg, 14.3%) を淡褐色固体として  
 得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.61 (2H, m),  
 5 6.60 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (2H, m), 8.10  
 (2H, m), 8.33 (1H, m), 8.70 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.68 (1H, s).

(実施例 128) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボ  
 ニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(チオフェン-2  
 -イル) マロナミド

10 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリ  
 ジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (70.0mg)、チオフェン-2  
 -イルアミン (69.4mg)、トリエチルアミン (0.097ml)、(1H-1, 2, 3-ベン  
 ゾトリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキ  
 サフルオロホスフェート (77.0mg) より表題化合物 (50.1mg, 59.5%) を白色粉末と  
 15 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 3.52 (2H,  
 m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=1.2, 3.6Hz), 6.86 (1H, dd,  
 J= 3.6, 5.6Hz), 6.97 (1H, dd, J=1.2, 5.6Hz), 7.19 (2H, m), 7.47 (1H, d,  
 J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 13.2Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, s),  
 20 10.54 (1H, brs), 11.40 (1H, brs).

(実施例 129) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボ  
 ニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-メチル-N'-フ  
 ェニルマロナミド

25 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリ  
 ジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (70.0mg)、メチルフェニル  
 アミン (0.0283ml)、トリエチルアミン (0.0243ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾ

トリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (77.0mg) より表題化合物 (45.4mg, 53.1%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.44 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.12 (2H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 10.39 (1H, brs).

(実施例 130) N- { 4- [ 6- ( 3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル } -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

N- { 4- [ 6- ( 3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル } マロニック アシド (36.0mg)、4-フルオロフェニルアミン (0.014ml)、トリエチルアミン (0.013ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (42.2mg) より表題化合物 (33.2mg, 74.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

(実施例 131) N- (4-フルオロフェニル) -N' - (3-フルオロ-4- { 6- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ } フェニル) マロナミド

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (50mg)、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (93.5mg)、トリエチルアミン (0.066ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー１－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフル



オロホスフェート(210mg)より表題化合物(68.0mg, 86.7%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.32-3.48 (4H, m), 3.49 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.63 (2H, dd, J=5,9Hz), 7.77 (1H, m), 8.39 (1H, s), 9.39 (1H, brs), 10.26 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

(実施例 1 3 2) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン(50mg)、N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニックアシド(102mg)、トリエチルアミン(0.066ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(210mg)より表題化合物(74.3mg, 91.4%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.41 (4H, brs), 3.58 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

(実施例 1 3 3) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[6-(3, 3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル} マロナミド

1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-6-イル]-3-ジメチルウレア(30mg)、N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニックアシド(66.5mg)、トリエチルアミン(0.043ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(137mg)より表題化合物(5.4mg, 10.7%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.58 (2H, s), 7.09 (1H, m),

7.25-7.42 (4H, m), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.57 (1H, brs),  
10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

(実施例 134) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(6-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}

5 ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (30mg)、トリエチルアミン (0.021ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (66mg) より表題化合物 (31.0mg, 71.4%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.96 (2H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.02 (2H, m), 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, m), 8.76 (1H, brs), 9.20 (1H, brs).

(実施例 135) N-(4-{6-[(1, 4')ビピペリジニル-1'-カルボニル]アミノ}ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

20 [1, 4']ビピペリジニル-1'-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (43mg)、10%パラジウム炭素 (21mg) より [1, 4']ビピペリジニル-1'-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミドを粗生成物として得た。これと、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (38mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロ

ホスフェート (85mg) より表題化合物 (28.8mg, 50.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.38-1.78 (5H, m), 1.90 (2H, m), 2.44-2.62 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.14 (2H, m), 7.05 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.44 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, m), 8.34 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 594  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 136) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (31mg)、トリエチルアミン (0.016ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (69mg) より表題化合物 (22.6mg, 51.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.56 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.58 (1H, m), 6.96-7.10 (4H, m), 7.33 (1H, m), 7.44-7.66 (5H, m), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.98-9.18 (2H, m).

(実施例 137) N-(4-{2-[(1, 4')ビピペリジニル-1'-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (30mg)、トリエチルアミン (0.021ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウ

ム ヘキサフルオロホスフェート (67mg) より表題化合物 (37.9mg, 86.9%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.35-1.75 (5H, m), 1.85 (2H, m), 2.36-2.54 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 4.09 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94-7.10 (4H, m), 7.30 (1H, m), 7.45-7.64 (5H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 9.01 (2H, brs).

(実施例 138) N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミックアシド フェニルエステル (60mg)、N,N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1,3-ジアミン (98.6mg) より 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物 (69mg) を 10%パラジウム炭素 (72mg) を用いて接触水素添加反応を行い、3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物 (63.5mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (67mg)、トリエチルアミン (0.048ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (151mg) より表題化合物 (37.9mg, 86.9%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.06 (6H, t, J=7.2Hz), 1.78 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.60-2.73 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.4Hz), 3.48 (2H, brs), 6.55 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.71 (1H, dd, J=3.2, 5.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.21 (2H, brs).

(実施例 139) N-{4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マ

ロナミド

N- { 4- [ 6- ( 3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -  
3-フルオロフェニル} マロニック アシド (36.0mg)、4-フルオロフェニルアミ  
ン (0.014ml)、トリエチルアミン (0.013ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリア  
ゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオ  
5 ロホスフェート (42.2mg) より表題化合物 (33.2mg, 74.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17  
(1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70  
10 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

(実施例 140) 1- (4- { 3-クロロ-4- [ 3- (2-フェニルアセチル)  
チオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) -3-ジエチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (6H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.60 (4H, m),  
3.84 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz),  
15 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz),  
8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.37 (1H, s).

(実施例 141) 4- { 3-クロロ-4- [ 3- (2-フェニルアセチル) チオ  
ウレイド] フェノキシ} -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル  
アミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.40-2.45 (4H, m), 3.49-3.54 (4H,  
m), 3.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.20-7.60  
(7H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.41 (1H, d, J=8.8Hz),  
20 8.51 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 561 [M+Na]<sup>+</sup>

(実施例 142) 4- { 3-クロロ-4- [ 3- (2-フェニルアセチル) チオ  
ウレイド] フェノキシ} -2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) カルボニル

アミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.50-1.90 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz), 10.54 (1H, s), 11.90 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例 1 4 3) 4- { 3-クロロ-4- [ 3- ( 2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ } - 2- (エトキシカルボニルアミノ) ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 3.84 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.28-7.40 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=5.6Hz), 10.23 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.39 (1H, s).

(実施例 1 4 4) 4- { 3-メトキシ-4- [ 3- ( 2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ } - 2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.35 (1H, s).

(実施例 1 4 5) 4- { 3-メトキシ-4- [ 3- ( 2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ } - 2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.23 (1H, brs), 7.30-7.45 (6H, m), 7.59 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz).

(実施例 1 4 6) 4- { 4- [ 3- ( 2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェニル} アミノ- 6- [(ピロリジン- 1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80-2.00 (4H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.65 (1H, s), 10.31 (1H, s).

(実施例 1 4 7) 2- [(ジメチルアミノ) カルボニルアミノ] - 4- { 2-フルオロ- 3- [ 2- ( t e r t -ブチル) アセチルチオ] ウレイドフェノキシ} ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (9H, s), 2.38 (2H, s), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.94 (1H, s), 11.47 (1H, s), 12.72 (1H, s).

(実施例 1 4 8) 1- { 4- [ 3-クロロ- 4- ( 3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン- 2-イル} - 3- [ 3- (モルホリン- 4-イル) プロピル] ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.27-2.36 (6H, m), 3.16 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.09 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(実施例 1 4 9) 1- { 4- [ 3-クロロ- 4- ( 3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン- 2-イル} - 3- [ 3- ( 1-メチルピペラジン- 4-イル) プロピル] ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.29 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16

(1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 596 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 150) 1 - {4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フェニルアセチルチオウ  
レイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル} - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピル  
5 ) ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (2H, m), 2.44  
(6H, m), 3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.98 (1H,  
d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.47  
(1H, d, J=2.8 Hz), 8.09 (3H, m), 9.19 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H,  
10 brs).

ESI-MS (m/z) : 569 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 151) 3 - [4 - (4 - {3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセ  
チル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチルウレ  
ア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.71 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0,  
5.6 Hz), 7.03 (2H, m), 7.06-7.24 (5H, m), 7.32 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.60 (1H,  
d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz).

(実施例 152) 1 - (4 - {3 - クロロ - 4 - [3 - (2 - フェニルアセチル  
20 ) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン - 2 - イル) - 3 - エチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.12 (2H, m), 3.82  
(2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz),  
7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.92 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m),  
9.13 (1H, s), 11.89 (1H, s), 12.38 (1H, s).

(実施例 153) モルホリン - 4 - カルボン酸 {4 - [3 - メチル - 4 - (3  
25 - フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル} アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.55 (4H, m),



3.75 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.23 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 512 [M+Na]<sup>+</sup>.

5 (実施例 154) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, m), 3.73 (2H, s), 10 6.44 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 10.50 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 533 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (実施例 155) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-ジフルオロマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.94 (6H, s), 6.90 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.20 (1H, m), 11.05 20 (1H, s), 11.14 (1H, s).

ESI Mass: 488 [M+1]<sup>+</sup>

(実施例 156) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)オキサラミド

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.91 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (6H, s), 3.65 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, m), 7.10-7.40 (8H, m), 7.59 (1H, br), 7.65 (1H,

s), 7.77 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.34 (1H, brs).

(実施例 157) N-(3-フルオロ-4-{2-[(ジメチルアミノ)カルボ  
ニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(3-フェニルプロ  
ピル)オキサミド

5 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.96 (2H, quint, J=7.2Hz), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (6H, s), 3.42 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.40 (8H, m), 7.53 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.32 (1H, s).

10 (実施例 158) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(ピロ  
リジン-1-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-2-トリフ  
ルオロメチルフェニル)マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.88 (4H, m), 3.37 (4H, m), 3.49 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.94 (2H, m), 7.10 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.81 (1H, s), 9.21 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 546 [M+H]<sup>+</sup>, 568 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 159) N-{4-[2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)ピリジ  
ン-4-イルオキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル}-N'-(4-フルオ  
ロフェニル)マロナミド

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.78 (4H, m), 1.23 (1H, m), 3.56 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.16 (2H, m), 7.49-7.63 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.03 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.90 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 517 [M+H]<sup>+</sup>, 539 [M+Na]<sup>+</sup>.

25 (実施例 160) N-{2-クロロ-4-[2-(3-シクロプロピルウレイド  
)ピリジン-4-イルオキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロ

ナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.42 (2H, m), 0.61-0.64 (2H, m),  
2.53-2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, m),  
7.14-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61-7.64 (3H, m), 8.01 (1H, d,  
J=9.2Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 9.03 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.30 (1H, s).

(実施例 161) N-(2-クロロ-4-{2-[(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.55-7.72 (3H, m), 7.96 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6Hz), 9.71 (1H, d, J=12Hz), 10.32 (1H, brs), 10.52 (1H, s).

(実施例 162) N-シクロプロピル-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.65 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, d, J=4.0Hz), 8.69 (1H, s), 10.41 (1H, brs).

(実施例 163) N-{4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-メチル-N'-フェニルマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 7.10-7.30 (4H, m), 7.32 (1H, brs), 7.38-7.45 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 10.40 (1H, brs).

(実施例 164) N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボ  
ニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-  
フェニルマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.21 (5H, brs), 3.25-3.55  
(4H, m), 7.10-7.55 (8H, m), 7.68 (1H, m), 8.39 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 10.19  
(1H, brs).

(実施例 165) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(ピロ  
リジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン-4-イルアミノ} フェニル) マ  
ロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.45  
(2H, s), 6.47 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.70 (5H, m), 7.83 (1H, d,  
J=6.0Hz), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.23 (1H, s).

(実施例 166) 1-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオ  
ウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル}-3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル) ウレア

[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] カルバミ  
ック アシド フェニルエステル (190mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2ml)  
に溶解させた後、4-アミノ-1-メチルピペリジン (176mg) -N,N-ジメチル  
ホルムアミド (3ml) を加え、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥した。溶媒留去して、1-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)  
ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (200mg  
) を粗精製物として得た。この粗精製物 (200mg) をメタノール (5ml) -テトラヒ  
ドロフラン (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素 (109mg  
) を加えた。系内を水素置換して一晩攪拌後、系内を窒素置換した。触媒をろ過後

、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル（2.5ml）-ヘキサン（5.0ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア（183mg）を粗精製物として得た。

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド（36.6mg）にチオシアン酸カリウム（53.8mg）とアセトニトリル（3ml）を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチル（20ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）を加え30分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去してフェニルアセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。

1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア（50mg）をエタノール（1ml）に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸（64.6mg）を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン（1.5ml）溶液を加え4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（30ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル）により精製後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（0.5ml）-ヘキサン（2.0ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物（13.5mg, 18.1%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.62 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.80 (1H, m), 6.27 (1H, s), 7.20 (1H, m), 7.25-7.52 (6H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.93 (1H, brs), 8.38

(1H, s), 8.73 (1H, brs), 8.96 (1H, m), 12.47 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 538 [M+H]<sup>+</sup>.

製造例 29 に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

(製造例 29) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

(3-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバミックアシドベンジルエステル (38.7 mg) をテトラヒドロフラン (1.5 ml) とメタノール (1.5 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下、10%パラジウム炭素 (16 mg) を加えた。反応系内を水素置換し、室温で5時間攪拌した。触媒をろ別した後、触媒をメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物の表題化合物 (28.5 mg) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 374 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 29-1) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリックアシドメチルエステル二塩酸塩

4-クロロピリジン-2-カルボキシリックアシドメチルエステル (30 g) と2-フルオロ-4-ニトロフェノール (41.2 g) をクロロベンゼン (24 ml) に溶解させ、これを窒素雰囲気下120℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、メタノール (100 ml) を加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチル (300 ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml) で分配した。分取した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、飽和食塩水 (150 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣にエタノール (200 ml) を加え、30分間攪拌した。固体をろ取した後、得られたろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC、SIL-60-400/230W、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた固体を上記固体と合わ

せることにより 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル (20.0 g、40.0%) を淡褐色固体として得た。

上記精製物 (9.90 g) をメタノール (340 ml) とテトラヒドロフラン (340 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気攪拌下、20%水酸化パラジウム炭素 (2.4 g) を加え、反応系内を水素置換し、16時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液に 4N塩酸-酢酸エチル (4.18 ml) を加えた後、減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物 (11.5 g) を淡黄色固体として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 263  $[M+H]^+$

(製造例 29-2) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチルエステル (11.5 g) をアセトン (340 ml) と水 (170 ml) に溶解させた。その後、反応液に炭酸水素ナトリウム (17.3 g) を加え、氷水浴冷却下、ベンジル クロロホルメート (9.79 ml) を加え、15分間攪拌した。反応液を室温まで昇温した後、2時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、ベンジル クロロホルメート (2.45 ml) をさらに加え、18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル (500 ml) と飽和食塩水 (200 ml) を加えて分配した。分取した有機層を水 (100 ml)、飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体に酢酸エチル (50 ml) とヘキサン (30 ml) を加え、懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (9.6 g、70.6%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.95-4.10 (3H, m), 5.23 (2H, m), 6.84 (1H, m), 7.00 (1H, m)

), 7. 1 1 (2H, m), 7. 3 4–7. 5 0 (5H, m), 7. 5 6 (1H, m), 7. 6 2 (1H, m), 8. 5 9 (1H, m).

(製造例 29–3) 4–(4–ベンジルオキシカルボニルアミノ–2–フルオロフェノキシ) ピリジン–2–カルボキシリック アシド

- 5 4–(4–ベンジルオキシカルボニルアミノ–2–フルオロフェノキシ) ピリジン–2–カルボキシリック アシド メチルエステル (10. 7 g) をメタノール (450 ml)、N, N–ジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解させた後、水 (75 ml) と水酸化リチウム (1. 36 g) を加え、室温で1時間攪拌した。1 N塩酸 (100 ml) を加えた後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル (500 ml)
- 10 ) を加えて分配後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水とヘキサンで洗浄した後、通気乾燥した。ここで得られたろ液の有機層を水 (100 ml × 2)、飽和食塩水 (200 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体を水とヘキサンで洗浄し、通気乾燥した。この固体を先に得られた固体と合わせ、60℃で一晩乾燥することにより、表題化合物 (9. 53 g、92. 3%) を白色粉末として得た。
- 15

<sup>1</sup>H–NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3. 32 (1H, br s), 5. 19 (2H, s), 7. 21 (1H, m), 7. 25–7. 58 (8H, m), 7. 64 (1H, d, J=12. 8 Hz), 8. 59 (1H, d, J=5. 6 Hz), 10. 18 (1H, br s).

- 20 (製造例 29–4) [4–(4–ベンジルオキシカルボニルアミノ–2–フルオロフェノキシ) ピリジン–2–イル] カルバミックアシド tert–ブチルエステル

- 4–(4–ベンジルオキシカルボニルアミノ–2–フルオロフェノキシ) ピリジン–2–カルボキシリック アシド (500 mg) を tert–ブチルアルコール (5 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に室温でトリエチルアミン (0. 457 ml)、ジフェニルホスホリル アジド (0. 310 ml) を加え、1. 5時間攪拌
- 25



した。反応液を 30℃まで昇温させ 1 時間攪拌した後、40℃で 45 分間攪拌した。その後、反応液を 50℃まで昇温させ 30 分間攪拌した後、反応液を 60℃まで昇温させ 30 分間攪拌した。反応液を 70℃まで昇温させ 30 分間攪拌した後、80℃で 30 分間攪拌した。反応液を 90℃まで昇温させ 1.5 時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却し 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=3：2) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) とヘキサン (3 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (277 mg、46.6%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (9H, s), 5.22 (2H, s), 6.46 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, brs), 6.99–7.14 (2H, m), 7.28–7.48 (7H, m), 7.52 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 476  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 29-5) [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル] カルバミック アシド ベンジルエステル

4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (30 ml) に、氷水浴冷却下で [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド tert-ブチルエステル (510 mg) を加えた。反応液を室温まで昇温させた後、16 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (10 ml) と 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、30 分間攪拌した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：2)により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(4 ml)とヘキサン(6 ml)を加えて析出している固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物(46.6 mg, 11.7%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.35 (2H, brs), 5.19 (2H, m), 6.14 (1H, brs), 6.69 (1H, m), 7.30–7.52 (6H, m), 7.66 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.97 (1H, m), 10.24 (1H, brs).

(製造例29-6) (3-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバミック アシド ベンジルエステル

[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミック アシド ベンジルエステル(41 mg)を窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン(0.0485 ml)とクロロギ酸フェニル(0.0545 ml)を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。反応液にメチル-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン(0.0675 ml)を加え、20時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30 ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 ml)で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 ml)、水(20 ml)、飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝2：3～1：5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表題化合物(38.7 mg, 65.7%)を無色油状物として得た。

ESI-MS (neg.) (m/z): 506  $[\text{M-H}]^-$ .

製造例 118 に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

(製造例 118) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸

エチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート (7.51 g) をエタノール (100 ml)、水 (20 ml) に懸濁させ、室温で水酸化リチウム (657 mg) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷下で攪拌し、ここに 1N 塩酸 (60 ml) を加えた。5 分間攪拌後、反応液を濃縮した。濃縮後、反応液中に析出した結晶をろ取し、この結晶を水で洗浄した。結晶を酢酸エチル-テトラヒドロフランに溶解し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の溶液を減圧濃縮した。得られた沈殿をヘキサンに懸濁させて、これをろ取した。この固体を乾燥し、淡黄色固体として表題化合物 (5.04 g, 72.0%) を得た。

(製造例 118-1) エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロピリジン-2-カルボキシリック アシド (39.4 g) と塩化チオニル (64 ml) の混合物を窒素雰囲気下 100°C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。これを減圧濃縮し、トルエンで共沸した。氷冷攪拌しているエタノールにこの残渣を少しずつ加えた。反応液を室温で 25.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (38.8 g, 83.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=2.0, 5.2\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ).

(製造例 118-2) エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピ

リジン-2-カルボキシレート

エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (19.4 g) に 3-フルオ  
ロ-4-ニトロフェノール (24.7 g)、クロロベンゼン (7.0 ml) を加え  
、これを窒素雰囲気下 120℃ で 4 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した  
5 。ここに酢酸エチル (400 ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (400 ml) を  
加え、これを室温で 27 時間攪拌した。攪拌を止め、水層を分離した。有機層に再  
び飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、これを室温で 2 日間攪拌した。攪拌を止め、  
水層を分離した。水層を酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を合わせ、  
これを飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減圧  
10 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸  
エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油  
状物として表題化合物 (12.9 g、40.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 6.97–7.01  
15 (2H, m), 7.16 (1H, dd,  $J = 2.4, 5.6 \text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, m), 8.76 (1H, d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 329  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

(製造例 118-3) エチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシ  
レート (8.56 g) のエタノール (150 ml) 溶液に 20% 水酸化パラジウム  
炭素 (1.0 g) を入れ、水素雰囲気下室温で反応液を 9.5 時間攪拌した。触媒  
をろ別した。ろ液に 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (14 ml) を加え、これを濃縮し  
25 た。乾固する前に濃縮を止めた。これに水 (75 ml)、アセトン (150 ml)  
、炭酸水素ナトリウム (11.8 g) を加えた。これを氷冷下で攪拌し、ベンジル

オキシカルボニル クロリド (6.00 ml) を加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた固体にヘキサンを加え、固体を懸濁させた。しばらく静置した後、上清をピペットで取り除いた。この残渣を乾燥して、淡黄色固体として表題化合物 (7.51 g, 65.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (3H, m), 4.45–4.52 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.87–6.92 (2H, m), 6.99 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.35–7.45 (6H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, m), 8.60 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

製造例 119-1 に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

(製造例 119-1) ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート

4N塩酸-酢酸エチル溶液 (120 ml) 氷浴上で冷却した。ここに攪拌下、tert-ブチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート (3.92 g) を加え、氷浴上で10分間攪拌した。その後、反応液を室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 ml) を加え、分配した。水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒 (5 : 1) に懸濁させた。結晶をろ取、ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒 (5 : 1) で洗浄した。これを室温で吸引乾燥し、淡黄色結晶として表題化合物 (2.93 g, 95.9%) を得た。

(製造例 119-3) tert-ブチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバメート

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド (5.04 g) の tert-ブタノール (50 ml) 懸濁液に、室温で、トリエチルアミン (4.6 ml) を加えて攪拌した。ここに室温でジフェニルホスホリル アジド (3.13 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で 30 分間攪拌した。その後、90℃で 30 分、100℃で 4 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに、酢酸エチル (25 ml) を加え、氷冷下、反応液を 30 分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを室温で 1 時間通気乾燥し、無色結晶として表題化合物 (3.92 g、65.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 5.17 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.2, 11.2 Hz), 7.35-7.42 (6H, m), 7.70 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.53 (1H, s), 9.83 (1H, s).

(実施例 167) 4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (40 mg) をエタノール (1 ml) に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸 (22.3 mg) を加え 5 分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート (34.1 mg) -アセトニトリル (0.5 ml × 3) を加え、30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液 (20 ml) を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (33.5 mg, 61.8%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22–1.50 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.25 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.89 (2H, m), 7.08–7.55 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 8.41 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 564  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 167-1) 4-(アゼチジン-1-イル)-1-ベンジルピペリジン二塩酸塩

アゼチジン塩酸塩 (2.35 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (3.51 ml) を加えた。ここに 1-ベンジル-4-ピペリドン (3.71 ml)、酢酸 (2.29 ml) を加え、氷冷浴上で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.36 g)、ジクロロエタン (60 ml) を加え、室温で 3.3 時間攪拌した。反応液に、発泡が収まるまで炭酸ナトリウムを加え、その後、水 (50 ml)、酢酸エチル (300 ml)、飽和食塩水 (50 ml) を加えて分配した。水層を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、淡褐色油状物を得た。これをジエチルエーテル (20 ml) -ヘキサン (20 ml) に溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (11 ml

)を加えた。析出した固体をろ取、ヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色固体として表題化合物の粗生成物 (6.55 g、定量的)を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 231  $[M+H]^+$ .

(製造例 167-2) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン 二塩酸塩

4-(アゼチジン-1-イル)-1-ベンジルピペリジン 二塩酸塩の粗生成物 (6.55 g) の2-プロパノール (50 ml) -水 (50 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (600 mg) を加え、水素雰囲気下室温で23時間攪拌した。触媒をろ別、2-プロパノールで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣にエタノール (10 ml) -ヘキサン (50 ml) を加えて沈殿を懸濁させた。これをろ取し、10 ml のエタノールで洗浄した。ろ取した沈殿を通気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (4.26 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.80 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.86-3.12 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.60 (1H, m), 4.22 (4H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 141  $[M+H]^+$ .

(製造例 167-3) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (200 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.278 ml)、クロロギ酸フェニル (0.176 ml) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml)、水 (50 ml) で分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml)、4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン二塩酸塩 (681 mg) を加え、室温で10時間攪拌した。反応



液を1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、酢酸エチル(100ml)に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表題化合物の粗精製物(364mg)を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 417  $[M+H]^+$ .

(製造例167-4) 4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド (6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)アミド(364mg)のメタノール溶液(20ml)に、10%パラジウム炭素(85mg)を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈した。固体をろ取、ジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(160mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.15 (1H, m), 3.05 (6H, m), 3.79 (2H, m), 5.38 (2H, m), 6.37 (1H, dd,  $J=2.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=2.4, 13.2\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, m), 7.22 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 9.71 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 387  $[M+H]^+$ .

(実施例168) 4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド

）フェノキシ】ピリジン-2-イル} アミド

ベンジル [4- (2- {[4- (アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カル  
ボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメ  
ート (128 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム  
炭素 (26.2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別  
、テトラヒドロフラン (4 ml) で洗浄した。このうちの7 ml を乾固直前まで濃  
縮した。この残渣のエタノール (3.0 ml) 溶液に、室温で2-フェニルアセチ  
ルイソチオシアネート (32.8 mg) のトルエン (3.0 ml) 溶液を加え、室  
温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム  
水溶液 (30 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノ  
ール=20:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣をLC-MSにて精製  
した。目的物画分を濃縮後、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに  
分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体に  
ヘキサンを加え、これを懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄した。これを通  
気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (8.9 mg、12.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.30 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.09 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, m), 7.05 (1H, dd,  $J=2.4, 10.8\text{ Hz}$ ), 7.26-7.35 (6H, m), 7.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 563  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 585  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例168-1) ベンジル (4- {2- [(4-アゼチジン-1-イルピ

ペリジーン-1-カルボニル) アミノ] ピリジーン-4-イルオキシ} -2-フルオロ  
フェニル) カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジーン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (103mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.0814ml)、クロロギ酸フェニル (0.0641ml) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (3.0ml)、トリエチルアミン (1.0ml)、4-(アゼチジーン-1-イル) ピペリジン 二塩酸塩 (24.9mg) を加え、室温で10.5時間攪拌した。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、酢酸エチル (100ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (128mg、84.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.18 (4H, m), 3.90 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.0, 5.8\text{Hz}$ ), 6.84-6.89 (3H, m), 6.99 (1H, s), 7.33-7.41 (5H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例169) 4-ジメチルアミノピペリジーン-1-カルボキシリック アシド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジーン-2-イル} アミド

ベンジル (4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジーン-1-カルボニル) ア

ミノ] ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル) カルバメート (10  
1 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム炭素 (21  
2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒ  
ドロフラン (4 ml) で洗浄し、4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシ  
5 リック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-  
イル] アミドのテトラヒドロフラン溶液 (14 ml) を得た。このうちの7 ml を  
乾固直前まで濃縮した。この残渣のエタノール (3.0 ml) 溶液に、室温で2-  
フェニルアセチル イソチオシアネート (26.4 mg) のトルエン (3.0 ml  
10 ) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml)、飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢  
酸エチル: メタノール=20:1) で精製した。得られた固体をヘキサンに懸濁さ  
せてろ取した。これをヘキサンで洗浄した。これをLC-MS (溶出液; アセトニ  
15 トリル-水-トリフルオロ酢酸系) にて精製した。目的物画分を濃縮後、残渣を飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥した。有機層を濃縮し、白色粉末として表題化合物 (8.4 mg) を得た  
。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.47  
20 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.47 (1H, m),  
, 2.88 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.20 (2H, m), 6.40  
(1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, m), 7.04 (1H  
, dd,  $J=2.6, 11.0\text{ Hz}$ ), 7.26-7.36 (6H, m), 7.49  
(1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.27  
25 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 169-1) 4-ジメチルアミノ-1-ベンジルピペリジン 二塩酸塩

ジメチルアミン 塩酸塩 (11.0 g) のジクロロエタン (300 ml) 懸濁液に 1-ベンジル-4-ピペリドン (20 ml)、酢酸 (6.15 ml) を加え、氷冷浴上で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34.3 g) を加え、氷浴上 20 分間攪拌した後、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加えた。さらにここに炭酸ナトリウムを水層が弱アルカリ性となるまで加えて、室温で 10 分間攪拌した。これを分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル (100 ml)、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (59.5 ml) を加えた。これをジエチルエーテル (50 ml)、ヘキサン (50 ml) で希釈後、固体をろ取した。ろ取した固体をジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡褐色固体として表題化合物の粗生成物 (30.0 g) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 219  $[M+H]^+$ .

(製造例 169-2) 4-ジメチルアミノピペリジン 二塩酸塩

4-ジメチルアミノ-1-ベンジルピペリジン 二塩酸塩粗生成物 (30.0 g) の 2-プロパノール (300 ml) - 水 (300 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (2.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 22 時間攪拌した。触媒をろ別し、2-プロパノールで洗浄した。ろ液を濃縮した。得られた結晶をエタノール (50 ml) に懸濁させた。これをジエチルエーテル (50 ml) で希釈した。結晶をろ取し、これをメタノール (10 ml) で洗浄した。これを通気乾燥し、無色結晶として表題化合物 (16.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.94-2.05 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.06-3.16 (2H, m), 3.52-3.62 (3H, m).

(製造例 169-3) ベンジル (4- {2- [(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} -2-フルオロフェニル)

ル) カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (103mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.0814ml)、クロロギ酸フェニル (0.0641ml) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮したものに、N,N-ジメチルホルムアミド (3.0ml)、トリエチルアミン (1.0ml)、4-ジメチルアミノピペリジン 二塩酸塩 (235mg) を加え、室温で攪拌した。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、酢酸エチル (100ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (101mg, 68.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27–1.55 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.34 (1H, m), 2.87 (2H, m), 4.09–4.15 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.0$ , 5.6 Hz), 6.85–6.93 (3H, m), 7.06 (1H, brs), 7.33–7.41 (4H, m), 7.51 (1H, brs), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.11 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 530  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例17.0) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

窒素雰囲気下、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (70

3 mg) をエタノール (2 ml) に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸 (43.7 mg) を加え5分間攪拌した。ここに0.24M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (1.02 ml) を加え、17.5時間攪拌した。その後、反応液に0.24M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.3 ml) をさらに加え、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル = 1 : 8) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1 ml) とヘキサン (2 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (39.4 mg, 36.8%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.73 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.17–7.42 (5H, m), 7.69 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, m), 8.48 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 17.1) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (89.3 mg)

をエタノール (2 ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸 (55.3 mg) を加え 5 分間攪拌した。次いで、0.24 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.4 ml) を加え、1 時間攪拌した。その後、反応液に 0.24 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.4 ml) をさらに加え、1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル = 8 : 1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (0.5 ml) とヘキサン (4.0 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (24.9 mg, 18.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.38 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.71 (2H, brs), 4.12 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.16–7.50 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 172) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル) アセチル クロライド (58 mg) にチオシアン酸カリウム (65.3 mg) とアセトニトリル (4 ml) を加え、6



0℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチル（30 ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加え30分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）、水（20 ml）、飽和食塩水（20 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物の2-（4-フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。

4-（アゼチジン-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（70 mg）をエタノール（2 ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸（43 mg）を加え5分間攪拌した。ここに2-（4-フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート-アセトニトリル（0.5 ml×3）を加え2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（30 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）、水（20 ml）、飽和食塩水（20 ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：5）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（0.5 ml）とヘキサン（4 ml）を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物（36.9 mg, 37.8%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23–1.40 (2H, m), 1.63–1.84 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.25 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.20 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.80–4.00 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.18–7.50 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, br s), 12.38 (1H,

b r s).

E S I - M S ( m / z ) : 5 8 2 [ M + H ] <sup>+</sup>.

(実施例 173) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリ  
ック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル  
5 ) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、(4-フルオロフェニル) アセチルクロライド (345 mg) にチ  
オシアン酸カリウム (388 mg) とアセトニトリル (20 ml) を加え、60℃  
にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮した後、得  
られた残渣にトルエン (10 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml)  
10 を加えて20分間攪拌し、0.2M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イ  
ソチオシアネート-トルエン溶液を調製した。

粗精製物の4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック ア  
シド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] ア  
ミド (88.4 mg) をエタノール (3 ml) に懸濁させた後、D-10-カンフ  
15 ースルホン酸 (51.3 mg) を加え5分間攪拌した。ここに0.2M 2-(  
4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (1.3 ml  
) を加え62時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液 (20 ml) を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄後、無水硫酸ナ  
トリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラム  
20 クロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a N H、溶出液；ヘプタン：酢酸  
エチル=1：9) により精製した。目的物画分を濃縮した後、得られた残渣にジエ  
チルエーテル (1 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ  
取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (44.7 mg, 34%) を淡桃  
25 色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR S p e c t r u m (C D C l <sub>3</sub>) δ (p p m) : 1.27 (2H, m

), 1. 81 (4H, m), 1. 97 (2H, m), 2. 24 (1H, m), 2. 59 (4H, m), 3. 04 (2H, m), 3. 71 (2H, b r s), 4. 03 (2H, m), 7. 12 (2H, m), 7. 18-7. 32 (3H, m), 7. 33-7. 46 (2H, m), 7. 63 (1H, m), 7. 86 (1H, d d, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 33 (1H, m), 8. 48 (1H, b r s), 12. 38 (1H, b r s).

E S I - M S (m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 173-1) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (150mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (6ml) に溶解させた後、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0. 251ml) とクロロギ酸フェニル (0. 226ml) を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン (370mg) -N, N-ジメチルホルムアミド (6ml) を加えた後、15. 5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20ml) を加えて分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1: 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより、粗精製物の4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (88. 4mg) を淡黄色油状物として得た。

上記粗精製物 (88. 4mg) にメタノール (6ml) とテトラヒドロフラン (6

ml)を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素(128mg)を加えた。反応系内を水素置換して3時間攪拌した後、反応系内を窒素置換した。触媒をろ過した後、エタノールで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：エタノール=19：1)により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物(88.4mg)を黄色油状物として得た。ESI-MS (m/z)：401 [M+H]<sup>+</sup>。

(実施例174) 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、室温で2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド(282mg)に1,2-ジクロロエタン(20ml)を加えた。反応液を攪拌下で、110℃まで昇温させた後、反応液にオギザリルクロライド(0.201ml)を加え、14.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮した。

窒素雰囲気下、得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(4.5ml)を加えた後、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(245mg)-N,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml×3)を加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=1：5～1：8)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル(3.0ml)とヘキサン(3.0ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(171

. 2 mg、48.3%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44–1.66 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.93 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.01 (2H, m), 6.23 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.02–7.40 (4H, m), 7.21–7.34 (3H, m), 7.55–7.66 (2H, m), 7.94–8.13 (2H, m), 10.55 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 579  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 175) 3-[6-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

ベンジル N-(2-フルオロ-4-{6-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート (189 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (104 mg) を加え、水素雰囲気下で10時間攪拌した。触媒をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、3-[6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア粗体を無色油状物として得た [ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ].

3-[6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア粗体と (+)-10-カンファースルホン酸 (86.2 mg) のエタノール (2.5 ml) 溶液に2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 3.4 ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a N H、溶出液；酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2. 0 m l) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (21. 0 m g、10%) を白色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  S p e c t r u m (C D C l <sub>3</sub>)  $\delta$  (p p m): 1. 64–1. 72 (2 H, m), 1. 74–1. 88 (2 H, m), 2. 04–2. 16 (2 H, m), 2. 31 (3 H, s), 2. 86–2. 98 (5 H, m), 3. 72 (2 H, s), 4. 18 (1 H, m), 6. 95–7. 05 (2 H, m), 7. 09–7. 15 (2 H, m), 7. 20–7. 40 (3 H, m), 7. 62 (1 H, d,  $J=0. 8$  Hz), 8. 35–8. 42 (2 H, m), 8. 48 (1 H, b r s), 12. 32 (1 H, b r s).

(製造例 175-1) 4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

15 窒素雰囲気下、2, 6-ジクロロピリミジン (5. 0 g) と 3-フルオロ-4-ニトロフェノール (6. 11 g) を室温にて 1-メチル-2-ピロリジノン (25 m l) に溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン (6. 81 m l) を加えて 50 °C にて 13 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル (25 m l) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (2. 61 g、30%) を白色結晶として得た。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (30 m l) を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテル (5 m l x 2) で洗浄し、通気乾燥することにより表題化合物 (3. 98 g、44%) を白色結晶として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  S p e c t r u m (C D C l <sub>3</sub>)  $\delta$  (p p m): 7. 09 (1 H,

s), 7.14 (1H, m), 7.20 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 8.62 (1H, s).

(製造例 175-2) 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-クロロピリミジン

- 5 室温にて4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (9.726 g) をエタノール (100 ml) -N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させた後、水 (50 ml)、塩化アンモニウム (20 g)、電解鉄粉 (10 g) を加えて100℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。セライトを通じて不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (8.204 g、95%) を淡黄色結晶として得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.76 (2H, br), 6.74-6.90 (4H, m), 8.60 (1H, s).

- 15 (製造例 175-3) 4-アミノ-6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリミジン

- 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-クロロピリミジン (2.25 g) をテトラヒドロフラン (25 ml)、7Nアンモニア-メタノール溶液 (50 ml) に溶解させ、封管中、130℃で3日間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで一度再抽出した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 3 ~ 酢酸エチル) により精製し、表記化合物 (0.73 g、35%) を紫色固体として得た。
- 20

- 25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.69 (2H, br), 4.81 (2H, br), 5.80 (1H, s), 6.70-6.86 (3

H, m), 8. 29 (1H, s).

(製造例 175-4) ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イル  
オキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート

4-アミノ-6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリミジン (730 mg) をアセトン (60 ml) - 水 (30 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却下に炭酸水素ナトリウム (335 mg)、ベンジル クロロホルメート (0.550 ml) を加えて同温にて攪拌した。3.5時間後、炭酸水素ナトリウム (140 mg)、ベンジル クロロホルメート (0.120 ml) を追加して、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル (50 ml) - テトラヒドロフラン (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて攪拌した。有機層を分離し、少量の飽和食塩水で洗浄した後、有機層を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (25 ml) を加えて攪拌した。析出した不溶物をろ去し、酢酸エチル (5 ml x 3) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 1:4) により精製し、表題化合物 (514 mg、44%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.86 (2H, br s), 5.23 (2H, s), 5.86 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 6.86 (1H, br s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 8.13 (1H, m), 8.28 (1H, s).

(製造例 175-5) ベンジル N-(2-フルオロ-4-{6-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート

フェニル N-[6-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -N-(フェノキシカルボニル) カルバメート粗体 (358 mg) に室温にて1-メチル-4-メチルアミノピペリジン (0.355 ml) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液を加えて2時間攪拌



した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a N H、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (189.4mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60–1.90 (4H, m), 2.04–2.14 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.80–3.00 (5H, m), 4.18 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.88 (1H, m), 6.92–6.96 (2H, m), 7.29 (1H, brs), 7.30–7.45 (5H, m), 7.58 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.38 (1H, s).

(実施例176) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル [2-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメート (155mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (40.7mg) を加え、水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。反応液に20%水酸化パラジウム炭素 (81.4mg) を加え、水素雰囲気下室温でさらに3.5時間攪拌した。触媒をろ別、これをテトラヒドロフランで洗浄し、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミドのテトラヒドロフラン溶液 (22ml) を得た ( $\text{ESI-MS}$  ( $m/z$ ): 400 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。このうちの11mlにエタノール (4.0ml)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (67.4mg) を加え、室温で5分間攪拌した。ここに室温で2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液

(0.870 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液(0.400 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液(0.400 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。  
 5 さらに2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液(0.700 ml)を加え、室温で45分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル)で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をLC-MS(溶出液;水-アセトニトリル系、トリフルオロ酢酸添加)で精製した。目的物画分を一部減圧濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
 10 有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生成物(24.5 mg、28.4%)を得た。ここにジエチルエーテル:ヘプタン=1:1を加えて固化させた。固体をこれに懸濁させてろ取し、結晶をヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(15.4 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48–1.58 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.94 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.58 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.02 (2H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.09–7.14 (2H, m), 7.25–7.32 (3H, m), 7.68 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.08 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, m), 12.30 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 595  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例177) 4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリ

ック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)  
) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル [4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カル  
 ボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメ  
 5 ート (128 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム  
 炭素 (26.2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別  
 、テトラヒドロフラン (4 ml) で洗浄し、4-(アゼチジン-1-イル) ピペリ  
 ジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノ  
 キシ) ピリジン-2-イル] アミドのテトラヒドロフラン溶液 (約14 ml) を得  
 10 た (ESI-MS (m/z): 386 [M+H]<sup>+</sup>)。これを一部減圧濃縮し4.5  
 mlにしたもののうちの1.5 mlにエタノール (1.0 ml)、(1S) - (+)  
 -10-カンファースルホン酸 (36.4 mg) を加え、室温で5分間攪拌した。  
 ここに室温で2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート 0.  
 2 Mトルエン溶液 (0.588 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を飽  
 15 和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウ  
 ムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j  
 i S i l y s i a NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル  
 ) で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をLC-MS (溶出液; 水  
 -アセトニトリル系、トリフルオロ酢酸添加) で精製した。目的物画分を濃縮し、  
 20 これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩  
 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生  
 成物 (15.5 mg) を得た。この粗生成物にヘキサン (1 ml) を加えて固化さ  
 せた。固体をこれに懸濁させてろ取し、これをヘキサンで洗浄した。これを通気乾  
 燥し、白色粉末として表題化合物 (11.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.23-1.47  
 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.26 (1H, m

), 3.04 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.92 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.11 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.32 (1H, m), 8.64 (1H, s), 12.29 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 581  $[M+H]^+$ .

(実施例 178) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル [4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート (128 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム炭素 (26.2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒドロフラン (4 ml) で洗浄し、4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミドのテトラヒドロフラン溶液 (約14 ml) を得た (ESI-MS ( $m/z$ ): 386  $[M+H]^+$ )。これを一部減圧濃縮し4.5 mlにしたもののうちの3.0 mlに室温で2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート (0.25 Mテトラヒドロフラン溶液、1.57 ml) を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に室温で2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート (0.25 Mテトラヒドロフラン溶液、0.89 ml) を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル) で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をLC-MS (溶出液; 水-アセトニトリル系、トリフルオロ酢

酸添加)で精製した。目的物画分を一部減圧濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生成物(30.3mg)を得た。ここにジエチルエーテル(1ml)、ヘキサン(1ml)、アセトン(0.2ml)  
 5)を加えて析出した固体を懸濁させた。固体をろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(11.3mg、24.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24-1.33 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.21 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.19 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.90 (2H, m), 6.52 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.87-6.92 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, m), 8.90 (1H, m), 10.72 (1H, brs).  
 15)

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例179) 4-([(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-([(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリミジン(105mg)と(+)-10-カンファースルホン酸(65mg)のエタノール(2.5ml)溶液に2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液(0.2M, 2.2ml)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残  
 25)

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝2：1～酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (60.5mg、38%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.72 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.25 (6H, s), 2.29–2.32 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.40–3.70 (3H, m), 3.71 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 8.44 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

(製造例 179-1) 4-{[(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.167ml)、クロロギ酸フェニル (0.150ml) を滴下した。室温にて12分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン二塩酸塩 (503mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) 溶液とトリエチルアミン (0.841ml) を加えて3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝2：1～酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (124mg、61%) を無色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 427  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 179-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(

(3S) - 3 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4 - {[ (3S) - 3 - (ジメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} - 6 - (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (124 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (86 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (105 mg, 91%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 397  $[M+Na]^+$ .

(実施例180) 4 - {[4 - (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} - 6 - (2-フルオロ-4 - {3 - [2 - (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

4 - (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) - 6 - {[4 - (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (118 mg) と (+) - 10-カンファースルホン酸 (70.6 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に2 - (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.2 M, 3.0 ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: ヘプタン = 4 : 1) により精製し、表題化合物 (70.0 mg, 40%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.40 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.85-3.00 (2H, m)

), 3.71 (2H, s), 4.05–4.15 (2H, m), 7.10–7.40 (7H, m), 7.64 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 584  $[M+H]^+$ .

(製造例180-1) 4- {[4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (125 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.167 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml) を滴下した。室温にて10分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (538 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液とトリエチルアミン (0.841 ml) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル:ヘプタン=2:1~酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (136 mg, 65%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20–1.40 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 4.05–4.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.45 (1H, brs), 7.73 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.06–8.16 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ).



(製造例 180-2) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- {[  
4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミ  
ジン

4- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ  
 } -6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (136 mg) をテ  
 トラヒドロフラン (15 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (10  
 0 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフラ  
 ンで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥す  
 ることにより表題化合物 (118 mg、94%) を無色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 389  $[M+H]^+$ .

(実施例 181) 4- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-  
イル] カルボニルアミノ} -6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオ  
ロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- {[4- (2-ジメチルアミ  
 ノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (150 mg)  
 と (+) -10-カンファースルホン酸 (173 mg) のエタノール (3.5 ml  
 ) 溶液に 2- (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶  
 液 (0.2 M, 3.5 ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチ  
 ルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム  
 水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、  
 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製し、表題化  
 合物 (84.8 mg、38%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (6H,  
 s), 2.42-2.58 (8H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.7  
 1 (2H, s), 7.09-7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d,  $J=0$ ).

8 Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.49 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 599  $[M+H]^+$ .

(製造例 181-1) 4- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} -6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (125 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.174 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン (393 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液を加えて2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製することにより表題化合物 (167 mg、77%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (6H, s), 2.40-2.60 (8H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=0.8$  Hz).

(製造例 181-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} -6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (167 mg)

をテトラヒドロフラン (16 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (108 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (150 mg、97%) を淡黄色粉末として得た。

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 404  $[M+H]^+$ .

(実施例 182) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チ  
 オウレイド] フェノキシ} -2- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル) ピ  
 ペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペラ  
 10 ジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (85 mg)  
 ) と (+) -10-カンファースルホン酸 (92 mg) のエタノール (2.0 ml)  
 ) 溶液に 2-フェニルアセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.2 M, 2.  
 0 ml) を室温にて加え、25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水  
 15 素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食  
 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル  
 : メタノール = 98 : 2 ~ 95 : 5) により精製し、表題化合物 (30.5 mg、  
 25 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.9  
 20 5 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.36-2.70 (8H, m), 2.8  
 9 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.04-4.16 (2H, m), 6.5  
 3 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10-7.50 (8H, m), 7  
 . 62 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11$   
 . 6 Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, br s),  
 25 12.44 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[M+H]^+$ .

(製造例 182-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン (100 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.140 ml)、クロロギ酸フェニル (0.126 ml) を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン (368 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=98:2~95:5) により精製することにより表題化合物 (138 mg、75%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.60-2.00 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.40-3.00 (10H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00-8.20 (3H, m).

(製造例 182-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (138 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (89 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒド

ロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (85 mg、66%) を淡黄色粉末として得た。  
ESI-MS ( $m/z$ ): 429  $[M+H]^+$ .

(実施例 183) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシピリジン-2-イル)-1-メチルウレア  
ベンジル [4-(2-{3-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-メチルウレイド} ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (5.1. 3 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液  
に 20% 水酸化パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として 3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (ESI-MS ( $m/z$ ): 431  $[M+H]^+$ ) を得た。これをエタノール (0.68 ml) に溶解し、ここに (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (40.1 mg) を加え、室温で 5 分間攪拌した。ここに 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、0.682 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。ここに 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、1.24 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。さらに 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、0.205 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。さらに 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、0.205 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を LC-MS (溶出液; アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した

。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン：酢酸エチル＝5：1を加えて固体を沈殿させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物（8.5mg、14.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.49 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.11 (2H, m), 7.23–7.31 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, m), 12.30 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 626  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例183-1) tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-4-イル] カルバメート

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (5.0g) のN, N-ジメチルホルムアミド (70ml) 溶液に、N, N-ジメチルグリシン (2.97g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.89g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (5.27g) を加え、窒素雰囲気下室温で46時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (400ml)、飽和食塩水 (200ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、室温で30分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物 (8.03g、定量的) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例183-2) N-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル] -N-メチルアミン 三塩酸塩

tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-4-イル]  
カルバメート (702 mg) のテトラヒドロフラン (10.5 ml) 溶液を窒素  
雰囲気下氷冷撹拌した。ここに水素化リチウムアルミニウム (280 mg) を加え  
、氷浴上で15分間、室温で15分間撹拌した。窒素雰囲気下、反応液を100℃  
5 で8時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水 (0.280 ml)、5 N水  
酸化ナトリウム水溶液 (0.280 ml)、水 (0.840 ml) を順次加え、こ  
れを1時間撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4 N塩酸-酢酸エチル溶液 (1.2  
3 ml) を加えた。これを濃縮し、淡黄色結晶として表題化合物 (673 mg、定  
量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.70-1.80  
(2H, m), 2.07 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.70 (3H, s  
) , 2.73 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.02-3.13 (3H, m  
) , 3.26 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 186 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例183-3) ベンジル [4-(2-{3-[1-(2-ジメチルア  
ミノエチル) ピペリジン-4-イル] -3-メチルウレイド} ピリジン-4-イル  
オキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル]  
カルバメート (113 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液にトリ  
エチルアミン (0.127 ml)、クロロギ酸フェニル (0.100 ml) を加え  
、窒素雰囲気下室温で30分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) -飽和  
食塩水 (30 ml) に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減  
圧濃縮した。残渣に、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-  
イル] -N-メチルアミン 三塩酸塩 (673 mg) にテトラヒドロフラン (6.  
0 ml)、トリエチルアミン (2.0 ml) を加えてできた懸濁液 (4 ml) を加  
え、これを室温で27時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、1 N水酸

化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて、室温で5時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 5 フィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、白色固体を得た。ここにメタノール (3 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－飽和食塩水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮した。残渣をLC-MS (溶  
 10 出液；アセトニトリル－水－トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分をそれぞれ濃縮した。残渣を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、無色油状物として表題化合物 (51.3 mg、28.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.48  
 15 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 4.16 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.33-7.43 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0  
 20 Hz), 8.12 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 565 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例184) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア  
 25 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレ



ア (110mg) のエタノール (2.0ml) 溶液に (1S) - (+) - 10-カン  
 ファースルホン酸 (101mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-  
 (4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (3.06ml、0.2  
 5M トルエン溶液) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナト  
 リウム水溶液 (10ml)、酢酸エチル (30ml) に分配した。有機層を飽和食  
 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液  
 ; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的  
 物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル:ヘキサン=1:1を加え、  
 10 これを懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルでこれを洗浄し、淡黄色粉末と  
 して表題化合物 (50.5mg、31.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.69 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.51  
 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.20-7.37 (5H, m),  
 15 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 7.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 627 [M+H]<sup>+</sup>

(製造例184-1) N-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-  
 20 -イル] -N-メチルアミン

tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-4-イル]  
 ] カルバメート (702mg) のテトラヒドロフラン (10.5ml) 溶液を窒素  
 雰囲気下氷冷攪拌した。ここに水素化リチウムアルミニウム (280mg) を加え  
 、氷浴上で15分間、室温で15分間攪拌した。窒素雰囲気下、反応液を100℃  
 25 で11時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水 (2.8ml)、5N水酸  
 化ナトリウム水溶液 (2.8ml)、水 (14.0ml) を順次加え、これを2時

間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物（4  
65 g、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34–1.43  
(2H, m), 1.87–1.90 (2H, m), 2.02–2.08 (2H, m)  
5, 2.25 (6H, s), 2.31–2.50 (7H, m), 2.90 (2H, m)  
, 3.14–3.27 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 186  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 184-2) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ  
ミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-  
10 イル]-1-メチルウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (20  
0mg) のテトラヒドロフラン (10.0ml) 溶液にトリエチルアミン (0.2  
66ml)、クロロギ酸フェニル (0.221ml) を加え、窒素雰囲気下室温で  
30分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN、N-ジメチルホルムアミド (6  
15 .0ml)、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-  
N-メチルアミン (593mg) を加え、これを室温で8時間攪拌した。反応液に  
酢酸エチル (30ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加えて、室  
温で5時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水  
層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食  
20 塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶  
出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1~10:1) で精製した。目的物画分を  
濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加え、固体を  
懸濁させたのち、上清を取り除いた。これを乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物  
25 (240mg、65.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.67 (2H, m

), 1. 8 5 (2H, m), 2. 1 5 (2H, m), 2. 3 0 (6H, s), 2. 5 2 (4H, m), 2. 9 4 (3H, s), 3. 0 6 (2H, m), 4. 2 0 (1H, m), 7. 3 6 (1H, s), 7. 4 2 (1H, m), 7. 7 7 (1H, d, J=0. 8 H z), 8. 0 8-8. 2 4 (2H, m), 8. 3 3 (1H, d, J=0. 8 H z).

E S I-MS (m/z): 4 6 2 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 1 8 4-3) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (2 4 0 m g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 溶液に 2 0 % 水酸化パラジウム炭素 (1 8. 3 m g) を加え、水素雰囲気下室温で 1 5. 5 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色アモルファスとして表題化合物 (2 2 0 m g、9 8. 0 %) を得た。

E S I-MS (m/z): 4 3 2 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 1 8 5) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ}-2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (1 6 4 m g) と (+)-1 0-カンファースルホン酸 (8 5 m g) のエタノール (4. 0 m l) 溶液に 2-フェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0. 2 M, 4. 0 m l) を室温にて加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝98：2～95：5) により精製し、表題化合物 (127 mg、57%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.25–2.40 (2H, m), 2.49 (1H, m), 2.75–2.90 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.20 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10–7.50 (8H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 607  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例185-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (100 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.140 ml)、クロロギ酸フェニル (0.126 ml) を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン (412 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝98：2～95：5) により精製することにより表題化合物 (168 mg、91%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.0

0 (8H, m), 2.31 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.70–2.95 (4H, m), 3.70 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.20–7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00–8.20 (3H, m).

5 (製造例185-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-([4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン (168 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (103 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (164 mg) を淡黄色粉末として得た。ESI-MS ( $m/z$ ): 430  $[M+H]^+$ .

15 (実施例186) 4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

窒素雰囲気下、4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (88 mg) にテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) を加えた後、10%パラジウム炭素 (45 mg) を加えて反応系内を水素置換し、9時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (90 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

窒素雰囲気下、上記粗生成物 (81.6 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、D-10-カンファースルホン酸 (49 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.5M 2-フェニルアセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.63 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1~2:3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (1.0 ml) とヘキサン (3.0 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (34.0 mg、28.6%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.56 (3H, m), 1.85 (2H, m), 2.14 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.22 (6H, s), 2.93 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 4.09 (2H, m), 7.16–7.50 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例187) 4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (94 mg) にテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) を加えた後、10%パラジウム炭素 (46 mg) を加えて反応系内を水素置換し

、9時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (91mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

窒素雰囲気下、粗生成物 (81mg) をエタノール (1ml) に溶解した後、D-10-カンファースルホン酸 (51mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.5M 2-フェニルアセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.651ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml)、水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=1：5～酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (1.0ml) とヘキサン (3.0ml) を加え固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (47.8mg、37.9%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (6H, s), 2.46 (2H, m), 2.53 (6H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.15-7.52 (8H, m), 7.63 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 581  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例188) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン  
ン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (79 mg) と (+) -10-カンフ  
ァースルホン酸 (49.7 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に 2- (4-フ  
ルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 3.0  
5 ml) を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順  
次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘ  
プタン=4：1) により精製し、表題化合物 (36.5 mg、30%) を白色粉末  
10 として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.50-1.90 (3H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10-7.40 (7H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 8.04 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.63 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例188-1) 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン  
2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (100 mg)  
を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にト  
リエチルアミン (0.118 ml)、クロロギ酸フェニル (0.106 ml) を滴  
下した。室温にて15分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素  
25 雰囲気下、室温にて4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (456  
mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液とトリエチルアミン (



0.591 ml)を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝2：1～酢酸エチル)により精製することにより表題化合物 (122 mg、71%)を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 404  $[M+H]^+$ .

(製造例188-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (122 mg)をメタノール (15 ml)に溶解させた。10%パラジウム炭素 (123 mg)を加え、水素雰囲気下で3日間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (79 mg、71%)を無色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 370  $[M+H]^+$ .

(実施例189) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

ベンジル {4-[2-({4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル}カルバメート (135 mg)のテトラヒドロフラン (10.0 ml)溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (50 mg)を加え、室温で水素雰囲気下8時間攪拌した。触媒をろ別し、溶媒3 mlになるまで濃縮し、4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミドの粗生成物を得た (ESI-MS ( $m/z$ ): 429  $[M+H]^+$ )。ここにエタノール (3.0 ml)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (68.3 mg) を加えた。これを室温で10分間攪拌後、2-(4-フルオロフェニル)アセチル  
5 イソチオシアネート (0.2 Mトルエン溶液、3.15 ml) を加え、室温で攪拌した。30分後、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート (0.2 Mトルエン溶液、4.26 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温で2時間攪拌した後、分配した。水層を酢酸エチルで抽出後、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄した。これ  
10 を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。これにジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿 (41.3 mg) をろ取した。この粉末から  
15 12 mg を除いた 29.3 mg を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を集めて濃縮した。これにジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (12.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24-1.35  
20 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.84 (3H, m), 3.06 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.88 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.11 (2H, m), 7.13-7.31 (3H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.07 (1H  
25 , d,  $J=5.6$  Hz), 8.32 (1H, m), 8.64 (1H, br s), 12.29 (1H, s).

E S I - M S (m/z) : 624 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 189-1) tert-ブチル 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート

1-Boc-アゼチジン-3-オン (3.45 g) のメタノール (175 ml) 溶  
 5 液に 2M ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (21.9 ml)、酢酸 (1.  
 73 ml)、10% パラジウム炭素 (2.15 g) を加え、室温で水素雰囲気下 1  
 4 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-飽和炭  
 酸水素ナトリウム水溶液に分配した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥  
 した。これを濃縮し、無色油状物として表題化合物 (4.07 g、101%) を得  
 10 た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.43 (9H, m), 2.17 (6H, s), 3.01 (1H, m), 3.79 (2H, m), 3.91 (2H, m).

(製造例 189-2) N-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N,N-ジメチルアミン 三塩酸塩

tert-ブチル 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート (7.  
 00 g) を氷冷攪拌し、ここにトリフルオロ酢酸 (21.6 ml) を加え、氷浴上  
 30 分間、さらに室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、褐色油状物として  
 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン ニトリフルオロ酢酸塩の粗生成物 (E S I -  
 20 M S (m/z) : 101 [M+H]<sup>+</sup>) を得た。これをジクロロメタン (350 ml)  
 ) に溶解し、1-ベンジル-4-ピペリドン (6.49 ml) を加え、室温で 10  
 分間攪拌した。これを氷冷し、ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.  
 1 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチル  
 (300 ml)、飽和食塩水、炭酸カリウムを加えて室温で 20 分間攪拌後、これ  
 25 を分配した。水層を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 で抽出した。有機層  
 を合わせ、乾燥後の有機層に 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (26.3 ml) を加えた

。これを濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物（14.1 g）を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 274  $[M+H]^+$ .

(製造例 189-3) N, N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン 三塩酸塩

- 5 N-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N, N-ジメチルアミン 三塩酸塩の粗生成物（14.1 g）の2-プロパノール（380 ml）-水（380 ml）溶液に10%パラジウム炭素（5.0 g）を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物（10.7 g）を得た。

10 ESI-MS ( $m/z$ ): 184  $[M+H]^+$ .

(製造例 189-4) ベンジル {4-[2-({4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}カルバメート

- 15 ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート（150 mg）のテトラヒドロフラン（6.64 ml）溶液にトリエチルアミン（0.169 ml）、クロロギ酸フェニル（0.133 ml）を加え、窒素雰囲気下室温で23時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に、N, N-ジメチルホルムアミド（1.5 ml）、ジメチル-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン三塩酸塩（498 mg）、トリエチルアミン（0.200 ml）を加え、これを室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（30 ml）、1 N水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカ
- 20 ゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=19：1）で精製した。目的物画分を濃縮し、
- 25

淡黄色固体として表題化合物 (118mg、49.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26–1.35 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.25 (1H, m), 2.83 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.88 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4$ , 6.0 Hz), 6.85–6.91 (3H, m), 7.23–7.26 (2H, m), 7.35–7.42 (4H, m), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.14 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 563  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例190) 2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (214mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (105mg) のエタノール (4.0ml) 溶液に2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 3.0ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=100:0~97:3) により精製し、表題化合物 (58.6mg、19%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.32 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.75–2.95 (4H, m), 3.60–3.80 (3H, m), 4.05–4.20 (2H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 7.10–7.40 (7H

, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.67–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.50 (1H, br s), 12.26 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 607  $[M+H]^+$ .

5 (製造例 190-1) 2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン (116 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.175 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を滴下した。  
10 室温にて30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン (500 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=100：0～97：3) により精製することにより表題化合物 (243 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.33 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.75–3.00 (4H, m), 3.71 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 6.64 (1H, d.d,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.15–7.30 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.25–8.30 (2H, m).

25 (製造例 190-2) 4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

ン

2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カ  
 ルボニルアミノ} -4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン (243 mg) をテト  
 ラヒドロフラン (25 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (140  
 5 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフラン  
 で洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥する  
 ことにより、表題化合物 (214 mg) を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 412  $[M+H]^+$ .

(実施例 191) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル]  
 10 チオウレイド} フェノキシ) -2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)  
 ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)  
 ) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (149 mg) と (+)-  
 10-カンファースルホン酸 (152 mg) のエタノール (4.0 ml) 溶液に 2-  
 15 -(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2  
 5 M, 3.0 ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和  
 炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカ  
 ゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸  
 20 エチル:メタノール=98:2~97:3) により精製し、表題化合物 (88.2  
 mg、40%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-2.0  
 0 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.40-3.00 (10H, m), 3.  
 71 (2H, s), 4.05-4.20 (2H, m), 6.54 (1H, dd,  $J$ =  
 25 2.4, 5.6 Hz), 7.10-7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d,  $J$   
 =2.4 Hz), 7.67-7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J$ =5.

6 Hz), 8.47 (1H, br s), 12.26 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[M+H]^+$ .

(製造例191-1) 2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン

- 5 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン (116 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.175 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を滴下した。室温にて30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン (500 mg) の
- 10 N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=100：0～97：3) により精製することにより表題化合物
- 15 物 (163 mg、74%) を淡黄色油状物として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.40–3.00 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz),
- 20 7.15–7.30 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.25–8.30 (2H, m).

(製造例191-2) 4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

- 2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン (163 mg) をテトラヒ
- 25 ドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (104 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗



浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（149mg、98%）を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 411  $[M+H]^+$ .

(実施例192) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン (98mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (79mg) のエタノール (2.0ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 2.0ml) を室温にて加え、3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=97:3) により精製し、表題化合物 (65.2mg、46%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-2.00 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.40-3.00 (10H, m), 3.71 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.10-7.40 (7H, m), 7.62 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, br s), 12.40 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 625  $[M+H]^+$ .

(製造例192-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.139 ml)、クロロギ酸フェニル (0.125 ml) を滴下した。室温にて15分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(1-メチルピペラジニン-4-イル)ピペリジン (440 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝97：3) により精製することにより表題化合物 (104 mg、57%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.40–3.00 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.07–8.15 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ).

(製造例192-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペラジニン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペラジニン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン (104 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (70 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (98 mg、定量的) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 430  $[M+H]^+$ .

(実施例 193) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) -6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

- 5 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (134 mg) と (+) -10-カンファースルホン酸 (109 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25 M, 2.5 ml) を室温にて加え、3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=98:2) により精製した。目的物画分を濃縮し、表題化合物 (60.7 mg、31%) を白色粉末として得た。
- 15

- $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-2.10 (6H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.44 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).
- 20

ESI-MS ( $m/z$ ): 625  $[M+H]^+$ .

(製造例 193-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

25

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100 mg)

g) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.139 ml)、クロロギ酸フェニル (0.125 ml) を滴下した。室温にて15分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン (440 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝97：3) により精製することにより表題化合物 (145 mg、79%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60–2.00 (6H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.55–2.65 (4H, m), 2.80–3.00 (2H, m), 3.40–3.60 (4H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.07–8.15 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ).

(製造例193-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (145 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (134 mg、99%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 194) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (121 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に (1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (119 mg) を加え、室温で 10 分間攪拌した。ここに、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート (2.34 ml、0.25 M トルエン溶液) を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物を含む画分を集めて濃縮した。残渣を LC-MS (溶出液; アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、白色粉末として表題化合物 (26.3 mg、14.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.47 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.70 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.08-7.16 (4H, m), 7.20 (1H, br s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.82 (1H, br s), 12.28 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 608  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 194-1) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4

—イル] —1—メチル—3—[4—(4—ニトロフェノキシ) ピリジン—2—イル  
] ウレア

4—(4—ニトロフェノキシ) ピリジン—2—イルアミン (116 mg) のテトラ  
ヒドロフラン溶液 (5.0 ml) に、室温でトリエチルアミン (0.209 ml)  
5、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪  
拌した。反応液を濃縮した。残渣にN, N—ジメチルホルムアミド (2.0 ml)  
、N—[1—(2—ジメチルアミノエチル) ピペリジン—4—イル] —N—メチル  
アミン (463 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、1N  
水酸化ナトリウム水溶液を加えて15分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢  
10酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F  
u j i S i l y s i a NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=  
20:1~10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題  
化合物 (186 mg、84.1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.40  
—2.50 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.01 (2H, m), 4.15  
(1H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.18 (2H  
, d, J=9.2 Hz), 7.25 (1H, br s), 7.80 (1H, d, J=2  
20.4 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27 (2H, d, J=9  
.2 Hz).

ESI-MS (m/z): 443 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例194-2) 3—[4—(4—アミノフェノキシ) ピリジン—2—イル  
] —1—[1—(2—ジメチルアミノエチル) ピペリジン—4—イル] —1—メチ  
25ルウレア

1—[1—(2—ジメチルアミノエチル) ピペリジン—4—イル] —1—メチル—

3- [4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア (186 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に 20% 水酸化パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (121 mg、69.8%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.42-2.51 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.97-3.04 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.70 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, br s), 7.62 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 (実施例 195) 4- [3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4- [3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4- (4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (91.5 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に (1S) - (+) -10-カンファースルホン酸 (90.7 mg) を加え、室温で 10 分間攪拌した。ここに、2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (1.28 ml、0.25 M トルエン溶液) を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物を含む画分を集めて濃縮した。残渣を LC-MS (溶出液; アセトニ

トリル-水-トリフルオロ酢酸系)で精製した。目的物画分を集めて濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、得られた沈殿をジエチルエーテル-ヘキサンに懸濁させた後、これをろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄した。これを吸引乾燥し、白色粉末として表題化合物 (14.2 mg、10.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.33 (1H, m), 2.94 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.90 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 7.12 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.63-7.69 (3H, m), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 12.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 628  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例195-1) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (116 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 ml) に、室温でトリエチルアミン (0.209 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にトリエチルアミン (0.697 ml)、N, N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン三塩酸塩 (5.0 ml、0.5 M N, N-ジメチルホルムアミド溶液)、水 (0.2 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて15分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥



した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (112mg、50.9%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.32 (2H, m), 1.71–1.77 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.84 (3H, m), 3.07 (2H, m), 3.48–3.53 (2H, m), 3.85–3.91 (2H, m), 6.40 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.09 (1H, m), 7.18 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.74  
10 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (2H, d,  $J=9.2$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ) : 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例195-2) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピ  
15 ペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリ  
ジン-2-イル]アミド

4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキ  
シリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド  
(112mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に20%水酸化パラジウ  
ム炭素 (50mg) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し  
20 た。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (91.5mg、87.8%)  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.30 (2H, m), 1.70–1.78 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.82–2.87 (3H, m), 3.02 (2H, m), 3.48–3.55  
25 (2H, m), 3.90 (2H, m), 6.47 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.69 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

H z), 7.40 (1H, b r s), 7.55 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 5.6 Hz).

E S I - M S (m/z): 411 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 196) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (31.8 mg) のエタノール (1.5 ml) 溶液に (1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (29.4 mg) を加え、これを室温で 10 分間攪拌した。ここに 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.25 M, 0.634 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣を LC-MS (溶出液; アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、白色粉末として表題化合物 (8.0 mg, 16.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.36 (4H, m), 2.43 (3H, s), 3.03 (3H, m), 3.55 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.59 (1H, b r s), 12.39 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 597  $[M+H]^+$ .

(製造例 196-1) 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩

1-ベンジルピペラジン (0.500 ml) のメタノール (25 ml) 溶液に 1-  
 Boc-アゼチジン-3-オン (495 ml)、酢酸 (0.182 ml) を加え、  
 室温で 5 分間攪拌した。ここに 10%パラジウム炭素 (308 mg) を加え、水素  
 雰囲気下室温で 15 時間攪拌した。触媒をろ別した。残渣を酢酸エチル-飽和炭酸  
 水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ  
 ウムで乾燥した。これを濃縮し、4-ベンジル-1-(1-Boc-アゼチジン-  
 3-イル) ピペラジンの粗生成物を得た (ESI-MS ( $m/z$ ): 332  $[M+H]^+$ )。これをテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した。ここに氷冷攪拌下、  
 水素化リチウムアルミニウム (219 mg) を加えた。窒素雰囲気下氷浴上で 15  
 分間、室温で 15 分間攪拌した後、100°C で 3.5 時間加熱還流した。反応液を  
 氷冷した。ここに水 (0.22 ml)、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 ml)、  
 水 (1.1 ml) を加え、氷浴上で 1 時間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ  
 液に 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (2.17 ml) を加え、これを濃縮し、4-ベン  
 ジル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩の粗生成物  
 (ESI-MS ( $m/z$ ): 246  $[M+H]^+$ ) を得た。これを水 (25 ml)、  
 2-プロパノール (25 ml) に溶解させた。ここに 10%パラジウム炭素 (61  
 5 mg) を加え、これを水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別した。  
 ろ液を濃縮し、白色固体として表題化合物の粗生成物 (382 mg) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 156  $[M+H]^+$ .

(製造例 196-2) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (10

0 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.167 ml)、クロロギ酸フェニル (0.126 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、ここにN、N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml)、1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩 (382 mg)、トリエチルアミン (0.669 ml)、水 (0.30 ml) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で20分間攪拌した。これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、黄色アモルファスとして表題化合物 (69.1 mg、40.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34–2.38 (7H, m), 2.91–3.02 (3H, m), 3.51–3.58 (6H, m), 7.42 (1H, m), 7.51 (1H, br s), 7.73 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 432  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例196-3) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (69.1 mg) のテトラヒドロフラン溶液に20%水酸化パラジウム (150 mg) を加え、水素雰囲気下室温で7時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物 (31.8 mg、64.2%) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例197) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イ

ル] - 3 - [6 - (4 - {3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] チオウレ  
イド} フェノキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 - メチルウレア

3 - [6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 - [1 - (2 -  
ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルウレアの粗生成物 (  
5 119 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に (1S) - (+) - 10 - カンフ  
ァースルホン酸 (127 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2 - (4  
- フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート (4.08 ml, 0.25 M ト  
ルエン溶液) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水  
溶液 (10 ml)、酢酸エチル (30 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗  
10 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エ  
チル~酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製した。目的物画分を  
濃縮し、残渣をLC-MS (水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系) で精製し  
た。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢  
15 酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮  
した。得られた固体にジエチルエーテルを加えてこれを懸濁させた。沈殿をろ取し  
、これを乾燥し、白色粉末として表題化合物 (12.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.86 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.46 (6H, brs), 2.62 (4H, m), 2.  
20 92 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.22 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.17 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.26  
- 7.31 (5H, m), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 12.27 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 609  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例197-1) 1 - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4

－イル]－1－メチル－3－[6－(4－ニトロフェノキシ)ピリミジン－4－イル]ウレア

6－(4－ニトロフェノキシ)ピリミジン－4－イルアミン (75.0 mg) のテ  
 トラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.112 ml)  
 5 )、クロロギ酸フェニル (0.089 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反  
 応液を濃縮し、残渣にN,N－ジメチルホルムアミド (3.0 ml)、N－[1－  
 (2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4－イル]－N－メチルアミン (34  
 1 mg) を加え、室温で46時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、1  
 N水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を  
 10 分配した。水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム  
 で乾燥し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル：ヘキサン＝1：3に懸  
 濁させた。上清を取り除き、残りを乾燥し、黄色粉末として表題化合物 (131 m  
 g、91.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.66 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.47  
 15 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.17 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.42 (1H, br s), 7.70  
 (1H, s), 8.30 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.39 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 444 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (製造例197-2) 3－[6－(4－アミノフェノキシ)ピリミジン－4－イル]－1－[1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4－イル]－1－メチルウレア

1－[1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4－イル]－1－メチル－  
 3－[6－(4－ニトロフェノキシ)ピリミジン－4－イル]ウレア (131 mg)  
 25 ) のテトラヒドロフラン (10.0 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (5  
 1.8 mg) を加え、水素雰囲気下室温で10.5時間攪拌した。触媒をろ別し、

触媒をメタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (122 mg) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 414  $[M+H]^+$ .

(実施例 198) 4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (49 mg) をエタノール (2 ml) に溶解した後、D-10-カンファースルホン酸 (53 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.25M 2-フェニルアセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.684 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:8) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (1.0 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (5.8 mg、8.4%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, m), 2.40-2.65 (10H, m), 2.66 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.00-7.45 (8H, m), 7.64 (1H, brs), 7.86 (1H, dd,  $J=2.0, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, brs), 8.44 (1H, m), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 607  $[M+H]^+$ .

(製造例 198-1) 4-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン  
-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ  
) ピリミジン-4-イル] アミド

5 窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル  
アミン (100 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解させた後、氷水浴  
冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.167 ml) とクロロギ酸フェニル (0.1  
5 1 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ30分間攪拌した。反応液を酢酸  
エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分  
10 取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和  
食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減  
圧留去した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた  
後、1-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン (295 mg) -N  
, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml × 3) を加え、18時間攪拌した。反応  
液を酢酸エチル (50 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) で分配し  
15 た。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)  
、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶  
液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u  
j i S i l y s i a NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチ  
ル~酢酸エチル:エタノール=19:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮  
20 することにより粗精製物の表題化合物 (130 mg、70.7%) を淡褐色油状物  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.40-2.80 (12H, m), 3.56 (4H, m), 7.34-7.50 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, m).

(製造例 198-2) 4-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン



ー1ーカルボキシリック アシド [6ー(4ーアミノー2ーフルオロフェノキシ)ピリミジンー4ーイル] アミド

窒素雰囲気下、粗精製物の4ー[2ー(ピロリジンー1ーイル)エチル]ピペラジンー1ーカルボキシリック アシド [6ー(2ーフルオロー4ーニトロフェノキシ)ピリミジンー4ーイル] アミド (129mg) にテトラヒドロフラン (3ml) とメタノール (3ml) を加えた後、10%パラジウム炭素 (60mg) を加えて反応系内を水素置換し、4.5時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=19：1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (98.4mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.79 (4H, m), 2.45–2.60 (10H, m), 2.60–2.69 (2H, m), 3.54 (4H, m), 3.73 (2H, brs), 6.44 (1H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.8, 12.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.55 (1H, m), 8.36 (1H, m).

(実施例199) 1ー[6ー(2ーフルオロー4ー{3ー[2ー(4ーフルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジンー4ーイル]ー3ー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ウレア

粗精製物の1ー[6ー(4ーアミノー2ーフルオロフェノキシ)ピリミジンー4ーイル]ー3ー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ウレア (73.9mg)、0.2M 2ー(4ーフルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (1.6ml) より、表題化合物 (50.2mg, 44.1%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.15 (3H, m), 2.52

−2. 72 (2H, m), 3. 49 (1H, m), 3. 83 (2H, s), 7. 18 (3H, m), 7. 26 (2H, m), 7. 30−7. 50 (4H, m), 7. 88 (1H, m), 8. 37 (1H, s), 9. 48 (1H, br s), 11. 78 (1H, m).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 556  $[M+H]^+$ .

(製造例199-1) 1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア  
1-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (80mg) より、粗精製物の表題化合物 (73. 9mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 361  $[M+H]^+$ .

(実施例200) 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

15 粗精製物の4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (65. 3mg)、D-10-カンファースルホン酸 (79. 4mg)、0. 2M 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0. 2ml) より、表題化合物 (15. 3mg, 15. 5%) を白色粉末として得た。

20  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1. 18-1. 36 \text{ (4H, m), } 1. 65 \text{ (4H, m), } 1. 78 \text{ (2H, m), } 2. 12 \text{ (1H, m), } 2. 38-2. 60 \text{ (2H, m), } 2. 86 \text{ (2H, m), } 3. 82 \text{ (2H, s), } 3. 96 \text{ (2H, m), } 6. 56 \text{ (1H, dd, } J=2. 0, 5. 6\text{ Hz), } 7. 10-7. 29 \text{ (4H, m), } 7. 30-7. 56 \text{ (3H, m), } 7. 71 \text{ (2H, d, } J=8. 8\text{ Hz), } 8. 12 \text{ (1H, d, } J=5. 6\text{ Hz), } 9. 19 \text{ (1H, br s), } 11. 72 \text{ (1H, m), } 12. 37$

(1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 577  $[M+H]^+$ .

(製造例200-1) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

5 [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエステル (75 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml)、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン (98.6 mg) より合成した4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (87.6 mg) より粗精製物の表題化合物 (65.3 mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 382  $[M+H]^+$ .

(実施例201) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア

15 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレア (90 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (53.3 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.1 M, 3 ml) より表題化合物 (23.0 mg、17%) を白色結晶として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.12 (1H, m), 7.10-7.40 (7H, m), 7.71 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, br s), 12.36 (1H, br s).

(製造例 201-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100 mg)、トリエチルアミン (0.140 ml)、クロロギ酸フェニル (0.125 ml)、(3S)-1-メチル-3-メチルアミノピロリジン 二塩酸塩 (468 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液、トリエチルアミン (0.7 ml) より表題化合物 (93 mg、60%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.27 (1H, m), 4.10 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.81 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.07-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ).

(製造例 201-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア (93 mg) より、表題化合物 (90 mg、定量的) を白色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 202) (1S, 4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

(1S, 4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)

ピリミジン-4-イル] アミド (42.7 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (27.6 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.1 M, 1.5 ml) より表題化合物 (48.2 mg、73%) を白色粉末として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.77 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.33 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 3.53 (1H, br s), 3.62 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.54 (1H, m), 7.00-7.40 (7H, m), 7.69 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

(製造例 202-1) (1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

15 4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100 mg)、トリエチルアミン (0.139 ml)、クロロギ酸フェニル (0.125 ml) (1S, 4S)-2-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (359 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.2 ml) 溶液より表題化合物 (95 mg、61%) を淡黄色粉末として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.78 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.76 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.35 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 3.54 (1H, s), 3.63 (1H, m), 4.56 (1H, br), 7.14 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.79 (1H, s), 8.08-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, s).

(製造例 202-2) (1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [

2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシリッ ク アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

(1 S, 4 S) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシリッ ク アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (95 mg) より、表題化合物 (42. 7 mg、49%) を白色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 359  $[M+H]^+$ .

(実施例 203) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (57. 0 mg)、D-10-カンファースルホン酸 (35. 3 mg)、2-(2-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート粗生成物より表題化合物 (15. 3 mg、17. 7%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  (ppm): 1. 50-1. 76 (2H, m), 1. 81 (2H, m), 2. 12 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 2. 86-3. 04 (5H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 20 (1H, m), 7. 08-7. 50 (7H, m), 7. 68 (1H, s), 7. 87 (1H, d,  $J=2. 4, 11. 6\text{ Hz}$ ), 8. 34 (1H, s), 8. 63 (1H, br s), 12. 36 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 592  $[M+Na]^+$ .

(実施例 204) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(3-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1

ーメチルー１ー（１ーメチルピペリジニン４ーイル）ウレア（５７．５ｍｇ）、Ｄ  
ー１０ーカンファースルホン酸（３５．８ｍｇ）２ー（３ーフルオロフェニル）ア  
セチルイソチオシアネート粗生成物より表題化合物（１５．３ｍｇ、１７．４％）  
を白色粉末として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62–1.75  
(2H, m), 1.82 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.31 (3H, s  
, 2.85–3.02 (5H, m), 3.77 (2H, s), 4.20 (1H, m  
, 7.10–7.50 (7H, m), 7.68 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7  
10 .87 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=1$   
.2 Hz), 8.59 (1H, br s), 12.35 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 592  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 205) 4ーメチルピペラジニンー１ーカルボキシリック アシド [6  
ー（２ーフルオロー４ー（３ー[2ー（４ーフルオロフェニル）アセチル]チオウ  
レイド}フェノキシ)ピリミジンー４ーイル]アミド

15 4ーメチルピペラジニンー１ーカルボキシリック アシド [6ー（４ーアミノー２  
ーフルオロフェノキシ)ピリミジンー４ーイル]アミド（１１９ｍｇ）、（＋）ー１  
０ーカンファースルホン酸（７９．９ｍｇ）、２ー（４ーフルオロフェニル）アセ  
チルイソチオシアネートトルエン溶液（０．１Ｍ、４．５ｍｌ）より、表題化合  
物（６５ｍｇ、３５％）を白色粉末として得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (3H,  
s), 2.42–2.50 (4H, m), 3.52–3.58 (4H, m), 3.7  
1 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d,  $J=0.$   
8 Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H,  
d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

25 (製造例 205ー１) 4ーメチルピペラジニンー１ーカルボキシリック アシド  
[6ー（２ーフルオロー４ーニトロフェノキシ)ピリミジンー４ーイル]アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125 mg)、トリエチルアミン (0.180 ml)、クロロギ酸フェニル (0.160 ml)、1-メチルピペラジン (0.424 ml) より、表題化合物 (135.5 mg、72%) を白色粉末として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (3H, s), 2.45–2.49 (4H, m), 3.55–3.59 (4H, m), 7.39–7.44 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.08–8.15 (2H, m), 8.32 (1H, s).

10 (製造例 205-2) 4-メチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド  
4-メチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (135 mg) より、表題化合物 (119 mg、96%) を白色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 369  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

15 (実施例 206) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア  
3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-メチルウレア (111 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (72.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.1 M, 4.0 ml) より表題化合物 (35.4 mg、21%) を白色粉末として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.72–1.82 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.34–2.42 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.36–3.44 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.52 (1H, s), 7.83 (1H, dd,  $J=2$



. 4, 11. 2 Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 44 (1H, brs), 12. 36 (1H, brs).

(製造例 206-1) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

5 4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (120 mg)、トリエチルアミン (0. 167 ml)、クロロギ酸フェニル (0. 150 ml)、N, N, N'-トリメチル-1, 3-プロパンジアミン (0. 45 ml) より表題化合物 (128 mg、68%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 75-1. 85 (2H, m), 2. 31 (6H, s), 2. 35-2. 41 (2H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 40-3. 44 (2H, m), 7. 40 (1H, m), 7. 60 (1H, d, J=0. 8 Hz), 8. 06-8. 13 (2H, m), 8. 31 (1H, d, J=0. 8 Hz).

(製造例 206-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-メチルウレア

15 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア (128 mg) より、表題化合物 (111 mg) を無色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 363 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (実施例 207) 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (90. 3 mg) より合成した 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミ

ド (ESI-MS ( $m/z$ ): 395  $[M+Na]^+$ ), (1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (8.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、1.12 ml) より、白色粉末として表題化合物 (8.3 mg、6.53%) を得た。

5  $^1H$ -NMR Spectrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.84 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.39 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.01 (2H, m), 4.13 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.47 (1H, s), 12.38 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): (neg.): 566  $[M-H]^-$ .

(製造例 207-1) 3-(ピロリジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

15 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (150 mg)、トリエチルアミン (0.209 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、3-(ピロリジン-1-イル) アゼチジン ニトリフルオロ酢酸塩 (1.06 g)、トリエチルアミン (1.0 ml) より、淡黄色アモルファスとして表題  
20 化合物 (90.3 mg、37.4%) を得た。

$^1H$ -NMR Spectrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (4H, m), 2.53 (4H, m), 3.39 (1H, m), 4.03 (2H, m), 4.16 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=0.8$  Hz).

25 ESI-MS ( $m/z$ ): 425  $[M+Na]^+$ .

(実施例 208) 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック アシ  
ド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル  
] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フ  
ルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (88 mg) より  
合成した 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-  
(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド粗生成物  
(ESI-MS ( $m/z$ ): 369 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>) の 1/2 量、(1S) - (+)  
-10-カンファースルホン酸 (25.8 mg)、2-(4-フルオロフェニル)  
アセチル イソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、0.556 ml) より、  
白色粉末として表題化合物 (22 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.20 (6H, s), 3.16 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.95 (2H, m), 4.09  
(2H, m), 6.97 (1H, s), 7.09 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.86 (1H, d  
d,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.74 (1H, br s), 12.41 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 564 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>.

(製造例 208-1) 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック  
アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]  
アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (150 mg)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、3-(ピロリジン-1-イル) アゼチジン ニトリフルオロ酢酸塩の粗体 (1.28 g)、トリエチルアミンより  
、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (88.0 mg、39.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.21 (6H, s

), 3.18 (1H, m), 3.97 (2H, m), 4.12 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 398  $[M+Na]^+$ .

5 (実施例209) 4- {[ (3R) - 3- (ジメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} - 6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) - 6- {[ (3R) - 3- (ジメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (95.3 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (57.5 mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.1M, 3.3 ml) より表題化合物 (41.4 mg、29%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.72 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.25 (6H, s), 2.29-2.32 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.40-3.70 (3H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 8.44 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

20 (製造例209-1) 4- {[ (3R) - 3- (ジメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} - 6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4-アミノ-6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (125 mg)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、(3R) - 3- (ジメチルアミノメチル) ピロリジン 二塩酸塩 (603 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.5 ml) 溶液とトリエチルアミンより表題化合物 (112 mg、55%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.05–2.25 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.30–2.32 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J=3.2, 9.6 Hz), 3.48 (1H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 7.23 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.07–8.14 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=0.8 Hz).

(製造例209-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[[  
(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミ  
ノ}ピリミジン

4-[[  
(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニ  
ルアミノ]-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (112mg)  
より表題化合物 (95.3mg、92%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例210) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ  
フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-  
メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア  
3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-  
メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア  
(162mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (97.1mg)、2-(4-  
フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.1M, 5  
.6ml) より、表題化合物 (76.8mg、32%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.48 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.48 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.02–3.20 (2H, m), 3.49 (1H, dd, J=11.2, 14.8 Hz), 3.71 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.61

(1H, s), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.48 (1H, brs), 12.37 (1H, brs).

(製造例 210-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125 mg)、トリエチルアミン (0.167 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、(3R)-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)ピロリジン (449 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.5 ml) より表題化合物 (174 mg、86%) を無色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 427  $[M+Na]^+$ .

(製造例 210-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア (174 mg) より、表題化合物 (163 mg) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[M+H]^+$ .

(実施例 211) 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (226 mg)、1.0M 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソシアネート-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.7 ml) より表題化合物 (98.9 mg、30.3%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.68 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.02 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.14–7.21 (2H, m), 7.24–7.34 (2H, m), 7.38 (1H, brs), 7.56–7.66 (2H, m), 7.96 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.53 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 602  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例212) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル (4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} -2-フルオロフェニル) カルバメート (122mg) より合成した4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド粗生成物 (ESI-MS ( $m/z$ ): 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) の1/2量、(1S) - (+) -カンファースルホン酸 (55.8mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液 (1.12ml) より、白色粉末として表題化合物 (18.5mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42–1.53 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.40 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.12 (2H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.93–7.14 (2H, m), 7.25–7.31 (2H, m), 7.37 (1H, brs), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, m), 8.79 (1H, brs), 12.31

(1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 569  $[M+H]^+$ .

(実施例213) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック  
アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)  
5 )アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル [2-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリ  
ジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメ  
ート (155mg) より合成した4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-  
カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリ  
10 ジン-2-イル] アミド (ESI-MS ( $m/z$ ): 400  $[M+H]^+$ ) の1/2  
量、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート 1.0M トルエ  
ン溶液 (0.635ml) より、淡黄色粉末として表題化合物 (2.6mg) を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.55 (2H, m),  
15 1.82 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.64  
(4H, m), 2.96 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.04 (2H, m),  
6.52 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 6.87-6.92 (2H,  
m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.  
62 (2H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.  
20 15 (1H, m), 8.23 (1H, s), 10.66 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 579  $[M+H]^+$ .

(実施例214) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック  
アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル]  
25 ] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル (4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル) ア  
ミノ] ピリジン-4-イルオキシ} -2-フルオロフェニル) カルバメート (12



2 mg) より合成した 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (ESI-MS ( $m/z$ ): 374  $[M+H]^+$ ) の 1/2 量、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソシアネート 1.0M トルエン溶液 (0.360 ml) より、表題化合物 (0.55 mg、0.83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.55 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.43 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.13 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 6.85-6.92 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.45-7.69 (3H, m), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, m), 10.13 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[M+H]^+$ , 575  $[M+Na]^+$ .

(実施例 215) 1-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバメート粗生成物 (97.0 mg) より合成した 1-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレアの 1/2 量、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (51.6 mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート (0.2Mトルエン溶液、0.833 ml) より、白色粉末として表題化合物 (18.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.58-1.70 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.18 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.81 (1H, m)

), 6.18 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.55 (1H, dd,  $J=2.0$ , 6.0 Hz), 6.90 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.28–7.33 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.30 (1H, m), 9.43 (1H, br s), 12.38 (1H, s).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 555  $[M+H]^+$ .

(製造例 215-1) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート

10 ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (2.1 g)、トリエチルアミン (2.49 ml)、クロロギ酸フェニル (1.64 ml) を用いて得られた反応中間体の 1/6 量と 4-アミノ-1-メチルピペリジン (566 mg) より、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (97 mg) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 494  $[M+H]^+$ .

15 (実施例 216) 4-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

20 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (130 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (78.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 2.75 ml) より、表題化合物 (88.9 mg, 47%) を白色粉末として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.64–3.84 (2H, m), 3.72 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.70 (1H, d

,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(製造例 216-1) 4-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125mg)、トリエチルアミン (0.167ml)、クロロギ酸フェニル (0.150ml)、(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン (0.330ml) より、表題化合物 (132mg、68%) を淡黄色粉末として得た。

(製造例 216-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

4-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (132mg) より、表題化合物 (130mg) を白色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 383  $[M+Na]^+$ .

(実施例 217) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア (135mg) より合成した、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア

(ESI-MS ( $m/z$ ): 389  $[M+H]^+$ )、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (142mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチ

オシアネート (0.2 M トルエン溶液、3.42 ml) より、白色粉末として表題化合物 (43.8 mg、23.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.78 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (4H, m), 2.93 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.25–7.35 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.84 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 11.54 (1H, br s), 12.36 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 584  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 217-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (120 mg)、トリエチルアミン (0.334 ml)、クロロギ酸フェニル (0.181 ml)、メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロピルアミン (341 mg) より、淡黄色結晶として表題化合物 (135 mg, 67.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.52 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.58 (4H, m), 2.94 (3H, s), 3.45 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.40 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.07–8.13 (2H, m), 8.26 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 218) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(アゼチジン-1-イル)プロピル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1

ーメチルー1-[3-(アゼチジン-1-イル) プロピル] ウレア (104 mg)  
 より合成した3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-  
 ーイル]-1-メチルー1-[3-(アゼチジン-1-イル) プロピル] ウレア (  
 ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[M+H]^+$ , 397  $[M+Na]^+$ )、(1S)-  
 5 (+)-10-カンファースルホン酸 (142 mg)、(4-フルオロフェニル) ア  
 セチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液、2.73 ml) より、白色  
 粉末として表題化合物 (12.9 mg、8.81%) を得た。

$^1H$ -NMR Spectrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.29  
 10 (4H, m), 3.37 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.29-7.35 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, s), 12.36 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 570  $[M+H]^+$ .

15 (製造例218-1) tert-ブチル (3-アゼチジン-1-イル-3-オ  
 キソプロピル) カルバメート

トリエチルアミン (4.42 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液にアゼチ  
 ジン塩酸塩 (2.96 g) を加え、室温で10分間攪拌した。ここにBoc-be  
 t a-ALA-OH (5.00 g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロ  
 20 ピル) カルボジイミド塩酸塩 (7.59 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール  
 (5.35 g) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルー飽和食塩水  
 に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これ  
 を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチ  
 ル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、  
 25 淡黄色油状物として表題化合物 (5.99 g、99.4%) を得た。

$^1H$ -NMR Spectrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (9H, s

), 2. 28 (4H, m), 3. 37 (2H, m), 4. 03 (2H, m), 4. 12 (2H, m), 5. 27 (1H, b r s).

E S I - M S (m/z): 251 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 218-2) メチルー (3-アゼチジン-1-イルプロピル) アミン

5 t e r t - プチル (3-アゼチジン-1-イル-3-オキソプロピル) カルバメート (5. 99 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (2. 98 g) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを 15 分間氷浴上、45 分間室温で攪拌した。その後、窒素雰囲気下 80℃で 8 時間加熱攪拌した。さらに、窒素雰囲気下、反応液を 100℃で 34 時間加熱還流した。  
10 。その後、反応液を氷冷した。ここに攪拌下、水 (2. 98 ml)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2. 98 ml)、水 (8. 94 ml) を順次加え、これを室温で 3 日間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (2. 78 g、82. 8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 52 (2H, m), 2. 05 (2H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 43 (2H, m), 2. 59 (2H, m), 3. 15 (4H, m).

E S I - M S (m/z): 129 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 218-3) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチルー1-[3-(アゼチジン-1-イル) プロピル]  
20 ] ウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (120 mg、トリエチルアミン (0. 334 ml)、クロロギ酸フェニル (0. 181 ml)、メチルー (3-アゼチジン-1-イルプロピル) アミン (341 mg) より、表題化合物 (104 mg、53. 6%) を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 65 (2H, m), 2. 27 (2H, m), 2. 47 (2H, t, J=6. 0 Hz), 2. 91 (3

H, s), 3.30 (4H, m), 3.38 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=7.0, 9.0$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.07–8.13 (2H, m), 8.34 (1H, s), 12.56 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 405  $[M+H]^+$ .

- 5 (実施例 219) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド  
ベンジル (4-{2-[(3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル) カル  
 10 バメートの粗生成物 (128 mg) より合成した (3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (58.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (1.89 ml、0.2M トルエン溶液) より、白色粉末として  
 15 表題化合物 (17.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.47 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.54–3.68 (2H, m), 3.72 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.11 (3H, m), 7.26–7.31 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.32 (1H, m), 8.67 (1H, s), 12.29 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 569  $[M+H]^+$ .

- 25 (製造例 219-1) ベンジル [(4-{2-[(3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) -2-

フルオロフェニル] カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (300 mg)、クロロギ酸フェニル (0.266 ml) (3 S) - 3-(ジメチルアミノメチル) ピロリジン 二塩酸塩 (4.25 ml, 1.0 M N, N-ジメチルホルムアミド溶液)、トリエチルアミンより、表題化合物の粗生成物 (128 mg) を得た。

(実施例 220) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル] ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル] ウレア (76 mg) より合成した 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル] ウレア (ESI-MS (m/z): 403 [M+H]<sup>+</sup>)、(1 S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (30.8 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートより、淡黄色粉末として表題化合物 (13.4 mg, 12.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.59 (4H, m), 1.81 (4H, m), 2.56 (6H, m), 3.04 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (3H, m), 7.19-7.31 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.57 (1H, br s), 7.68 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=1.2 Hz), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 598 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 220-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル]



ウレア

6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (80 mg)、トリエチルアミン (0.166 ml)、クロロギ酸フェニル (0.124 ml)、メチルー [4- (ピロリジン-1-イル) ブチル] アミン (250 mg) より、淡黄色結晶として表題化合物 (76 mg, 54.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54-1.72 (4H, m), 1.80 (4H, m), 2.52 (6H, m), 3.04 (3H, m), 3.40 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.74 (1H, br s), 7.78 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例221) 1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -3- [6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -3- [6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア (135 mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (50 mg)、(1S) - (+) -10-カンファースルホン酸 (99 mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートより、白色粉末として表題化合物 (41.3 mg, 22.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.58-1.84 (6H, m), 2.07 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.18 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.36 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.4\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, s),

1 2. 3 8 (1H, s).

E S I - M S (m/z) : 6 4 1 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 2 2 1 - 1) t e r t - ブチル [1 - (3 - ジメチルアミノプロピオニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート

5 4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (1. 9 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 溶液に、N, N - ジメチルアミノプロピオン酸塩酸塩 (1. 4 6 g)、トリエチルアミン (1. 4 5 m l)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1. 9 3 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (2. 1 9 g) を加え、窒素雰囲気下室温で 2 7. 5 時間  
10 攪拌した。反応液に酢酸エチル (2 0 0 m l)、飽和食塩水 (5 0 m l)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 0 m l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、淡黄色結晶として表題化合物 (2. 9 6 g、定量的) を得た。

15 E S I - M S (m/z) : 3 0 0 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 2 2 1 - 2) N - [1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - N - メチルアミン

t e r t - ブチル [1 - (3 - ジメチルアミノプロピオニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート (2. 7 3 g) のテトラヒドロフラン (3 0 m l) 溶液を氷冷  
20 攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (1. 0 4 g) を徐々に加えた。これを窒素雰囲気下氷浴上で 1 5 分間、室温で 1 5 分間攪拌した。その後、窒素雰囲気下 7 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、ここに、水 (1. 0 m l)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1. 0 m l)、水 (5. 0 m l) を順次加え、氷浴上で攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (1. 5 1  
25 g、8 3. 2 %) を得た。

<sup>1</sup>H - N M R S p e c t r u m (C D C l <sub>3</sub>) δ (p p m) : 1. 3 2 - 1. 4 2

(2H, m), 1.67 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.32–2.38 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.16–3.24 (1H, m).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 200  $[M+H]^+$ .

(製造例221-3) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

10 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (120 mg)、トリエチルアミン (0.191 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、N-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン (478 mg) より、淡黄色粉末として表題化合物 (135 mg、59.1%) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63–1.86 (6H, m), 2.08 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.38 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.03 (2H, m), 4.18 (1H, m), 7.40–7.43 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 8.03–8.14 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ).

20 ESI-MS ( $m/z$ ): 476  $[M+H]^+$ .

(実施例222) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア  
ベンジル [4-(2-{3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-3-メチルウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート (206 mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (50 mg

)、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (116mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (0.2Mトルエン溶液、2.67ml) より、白色粉末として表題化合物 (51.3mg、22.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.85 (6H, m), 2.07 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.33-2.40 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.12 (2H, m), 7.14-7.31 (4H, m), 7.74 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 12.30 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 640  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例222-1) ベンジル [4-(2-{3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-3-メチルウレイド} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート (150mg)、トリエチルアミン (0.169ml)、クロロギ酸フェニル (0.133ml)、N-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン (424mg) より、表題化合物を淡黄色油状物 (206mg、83.8%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.74 (6H, m), 2.02 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.26-2.38 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (2H, m), 4.16 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 6.85-6.90 (3H, m), 7.21 (1H, brs), 7.34-7.42 (5H, m), 7.68 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 579  $[M+H]^+$ .

(実施例 223) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア

5 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (100mg)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (116mg)、2-フェニルアセチルイソチオシアネート (0.2M N,N-ジメチルホルムアミド溶液、1.74ml) より、白色粉末として表題化合物 (19.4mg、13.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.48 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, m), 7.30-7.45 (6H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, br s), 12.45 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 608  $[M+H]^+$ .

20 (製造例 223-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (200mg)、トリエチルアミン (0.252ml)、クロロギ酸フェニル (0.252ml)、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン (595mg) より、表題化合物 (296mg、80.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (2H, m

), 1. 7 9 (2H, m), 2. 1 0 (2H, m), 2. 2 6 (6H, s), 2. 4 7  
(4H, m), 2. 8 8 (3H, s), 3. 0 1 (2H, m), 4. 1 4 (1H, m),  
, 6. 6 5 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6 Hz), 7. 2 3 (1H, br s),  
, 7. 3 0 (1H, m), 7. 7 5 (1H, d, J=2. 4 Hz), 8. 1 1 (2H  
5 , m), 8. 1 6 (1H, d, J=5. 6 Hz).

E S I - M S (m/z): 4 6 1 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 2 2 3 - 2) 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリ  
ジシン - 2 - イル] - 1 - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジシン - 4 - イ  
ル] - 1 - メチルウレア

10 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) ピリジシン - 2 - イル] - 1 -  
[1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジシン - 4 - イル] - 1 - メチルウレア  
(2 9 6 m g)、2 0 % 水酸化パラジウム炭素 (7 0 m g) より、黄色油状物とし  
て表題化合物 (2 6 0 m g、9 3 . 9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 6 3 (2H, m)  
15 , 1. 7 2 - 1. 8 2 (2H, m), 2. 1 0 (2H, m), 2. 2 6 (6H, s),  
, 2. 2 7 - 2. 5 0 (4H, m), 2. 8 5 (3H, s), 3. 0 0 (2H, m),  
, 3. 7 5 (2H, br s), 4. 1 5 (1H, m), 6. 4 2 - 6. 4 5 (1H,  
, m), 6. 4 8 - 6. 5 3 (2H, m), 6. 9 5 (1H, m), 7. 2 1 (1H,  
, m), 7. 6 4 (1H, d, J=2. 4 Hz), 8. 0 2 (1H, d, J=6. 0  
20 H z).

E S I - M S (m/z): 4 3 1 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 2 2 4) 1 - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジシン - 4 - イ  
ル] - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - {3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ア  
セチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジシン - 2 - イル] - 1 - メチルウレア

25 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピリジシン - 2 - イル] - 1 -  
[1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジシン - 4 - イル] - 1 - メチルウレア

(100 mg)、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (116 mg)、  
2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートより、白色粉末として  
表題化合物 (19.2 mg、13.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (2H, m),  
1.72-1.90 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.36 (6H, s),  
2.54 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.72  
(2H, s), 4.18 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz),  
7.10-7.36 (7H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4 Hz),  
7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=6.0 Hz),  
8.57 (1H, br s), 12.40 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 626 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 225) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア  
3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレアの粗生成物 (102 mg)、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (90.4 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (1, 83 ml、0.25 M トルエン溶液) より、白色粉末として表題化合物 (12.8 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.67 (2H, m),  
1.83-1.93 (4H, m), 2.14 (2H, m), 2.43 (6H, s),  
2.46 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.05  
(2H, m), 3.73 (2H, s), 4.19 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz),  
7.10-7.20 (4H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, dd

,  $J=2.4$ ,  $11.6\text{ Hz}$ ),  $8.06$  ( $1\text{ H}$ ,  $d$ ,  $J=6.0\text{ Hz}$ ),  $12.41$  ( $1\text{ H}$ ,  $s$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ):  $640$   $[M+H]^+$ .

(製造例 225-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン ( $200\text{ mg}$ )、トリエチルアミン ( $0.252\text{ ml}$ )、クロロギ酸フェニル ( $0.252\text{ ml}$ )、 $N$ -[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]- $N$ -メチルアミン ( $595\text{ mg}$ ) より、白色粉末として表題化合物 ( $226\text{ mg}$ ,  $59.3\%$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $1.60-1.84$  ( $6\text{ H}$ ,  $m$ ),  $2.05$  ( $2\text{ H}$ ,  $m$ ),  $2.26$  ( $6\text{ H}$ ,  $s$ ),  $2.35$  ( $4\text{ H}$ ,  $m$ ),  $2.90$  ( $3\text{ H}$ ,  $s$ ),  $3.01$  ( $2\text{ H}$ ,  $m$ ),  $4.15$  ( $1\text{ H}$ ,  $m$ ),  $6.65$  ( $1\text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J=2.4$ ,  $5.6\text{ Hz}$ ),  $7.25$  ( $1\text{ H}$ ,  $brs$ ),  $7.30$  ( $1\text{ H}$ ,  $m$ ),  $7.75$  ( $1\text{ H}$ ,  $d$ ,  $J=2.4\text{ Hz}$ ),  $8.11$  ( $2\text{ H}$ ,  $m$ ),  $8.16$  ( $1\text{ H}$ ,  $d$ ,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ):  $475$   $[M+H]^+$ .

(製造例 225-2) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア ( $226\text{ mg}$ )、 $20\%$ 水酸化パラジウム炭素 ( $70\text{ mg}$ ) より、淡黄色油状物として表題化合物 ( $205\text{ mg}$ ,  $96.8\%$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $1.64-1.78$



(4H, m), 2.05 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.31–2.38  
 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.75 (2H, m),  
 4.16 (1H, m), 6.49–6.52 (3H, m), 6.95 (1H, m),  
 7.27 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.01 (1  
 5 H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 445  $[M+H]^+$ .

(実施例 226) 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1, 4]ジアゼパネー  
1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-  
フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル  
10 ] アミド

4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1, 4]ジアゼパネー1-カルボキシリッ  
 ク アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]  
 アミド (144 mg) より合成した 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,  
 4]ジアゼパネー1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フル  
 15 オロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミドの粗生成物 (68.6 mg)、  
 D-10-カンファースルホン酸 (76.4 mg)、0.25M 2-(4-フル  
 オロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (1.31 ml) より  
 表題化合物 (20.5 mg、20.4%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 1.95 (2H, m),  
 20 2.25 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.71  
 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.64 (2H, m),  
 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.16–7.38 (5H, m),  
 7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ),  
 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 613  $[M+H]^+$ .

(製造例 226-1) (2-[1, 4]ジアゼパネー1-イルエチル) ジメチル

アミン 三塩酸塩

窒素雰囲気下、[1, 4] ジアゼパネー1-カルボキシリック アシド ベンジル  
 エステル (2 ml) にN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えた後、炭  
 酸カリウム (6.67 g) と2-ジメチルアミノエチルクロライド (1.67 g)  
 5 を室温にて加えた。反応液を70℃まで昇温させ、2時間攪拌した。その後、反応  
 液を80℃まで昇温させ、1時間攪拌した。反応液に2-ジメチルアミノエチルクロ  
 ライド (420 mg) をさらに加え、2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し  
 た。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)  
 10 で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、  
 飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィー (FUJISILYSIA NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=4：1)  
 ) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4- (2-ジ  
 メチルアミノエチル) - [1, 4] ジアゼパネー1-カルボキシリック アシド ベ  
 15 ンジルエステル (724 mg、24.5%) を淡黄色油状物として得た。

上記粗精製物 (724 mg) にメタノール (72 ml) を加えた後、窒素雰囲気下  
 、20%水酸化パラジウム (1.07 g) を加え、加圧水素添加装置にて4時間攪  
 拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ別した。メタノール洗浄した後にろ液を  
 濃縮した。残渣に4N塩酸-酢酸エチル溶液 (4.15 ml) を加えて攪拌した。  
 20 攪拌下、反応系内を減圧し、過剰の塩酸を留去した。溶媒を減圧留去した後、得ら  
 れた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (660 mg、99.2%) を褐色  
 固体として得た。

ESI-MS (m/z) : 172 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例226-2) 4- (2-ジメチルアミノエチル) - [1, 4] ジアゼパ  
ネー1-カルボキシリック アシド [6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキ  
 25 シ) ピリミジン-4-イル] アミド

6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (100 mg)、テトラヒドロフラン (4 ml)、クロロギ酸フェニル (0.151 ml)、(2-[1,4] ジアゼパン-1-イルエチル) ジメチルアミン 三塩酸塩 (337 mg)、トリエチルアミン (0.167 ml) より、表題化合物 (144 mg、80.3%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 448  $[M+H]^+$ .

(実施例 227) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (104 mg)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (96.4 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (1.95 ml、0.25 M トルエン溶液) より、白色粉末として表題化合物 (26.4 mg、17.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.94 (6H, m), 2.05 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.35 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.15 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.09-7.13 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.26-7.31 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 12.28 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 622  $[M+H]^+$ .

(製造例 227-1) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-1-メチル-3-[4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア

4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (92.5 mg)、トリ  
エチルアミン (0.167 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml)、N- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -N-メチルアミン  
(319 mg) より、淡黄色油状物として表題化合物 (140 mg、76.7%)  
5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.80  
(6H, m), 2.04 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.26-2.31  
(2H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.00  
(2H, m), 4.15 (1H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$   
10 Hz), 7.19 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.25 (1H, br s), 7.  
81 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.  
27 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 227-2) 3- [4- (4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル  
15 ] -1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -1-メ  
チルウレア

1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -1-メチル  
-3- [4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア (140 mg)  
(10%パラジウム炭素 (100 mg) より、淡黄色油状物として表題化合物 (104 mg、79.4%) を得た。  
20

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64-1.82  
(6H, m), 2.06 (2H, m), 2.62 (6H, s), 2.32-2.40  
(4H, m), 2.71 (2H, br s), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H  
, m), 4.17 (1H, m), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz)  
25 , 6.70 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.8$  Hz  
, 7.25 (1H, br s), 7.62 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.98

(1H, d,  $J=6.0$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 427  $[M+H]^+$ .

(実施例 228) 3-[6-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

3-[6-(4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (131 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (81 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 3.0 ml) より、表題化合物 (46.3 mg、23%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60–2.00 (4H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.90–3.05 (5H, m), 3.71 (2H, s), 4.21 (1H, m), 7.10–7.35 (7H, m), 7.59 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7.69–7.74 (2H, m), 8.37 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.44 (1H, br s), 12.27 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 552  $[M+H]^+$ .

(製造例 228-1) 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] ウレア

4-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100 mg)、トリエチルアミン (0.150 ml)、クロロギ酸フェニル (0.135 ml)、1-メチル-4-(メチルアミノ) ピペリジン (331 mg) より表題化合物 (160 mg、96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60–2.00 (4H, m), 2.09–2.16 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.80–3.00 (5H, m), 4.20 (1H, m), 7.29–7.38 (3H, m)

), 7. 70 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8. 14–8. 33 (2H, m), 8. 39 (1H, d,  $J=0.8$  Hz).

(製造例 228-2) 3-[6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

5 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]ウレア (160 mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (120 mg) より表題化合物 (132 mg、90%) を白色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 357  $[M+H]^+$ .

10 (実施例 229) 4-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン (120 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (71.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M, 2.6 ml) より、表題化合物 (46 mg、25%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 10–1. 30 (2H, m), 1. 75 (1H, m), 1. 80–2. 00 (2H, m), 2. 10–2. 45 (8H, m), 2. 85–3. 00 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 00–4. 20 (2H, m), 7. 10–7. 35 (7H, m), 7. 54 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7. 69–7. 73 (2H, m), 8. 36 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8. 44 (1H, br s), 12. 27 (1H, br s)

25 ESI-MS ( $m/z$ ): 566  $[M+H]^+$ .

(製造例 229-1) 4-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

イル] カルボニルアミノ} -6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4-アミノ-6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg)、クロロギ  
酸フェニル (0.135ml)、4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン 二塩  
酸塩 (464mg)、トリエチルアミン (1.06ml) より、表題化合物 (13  
5 7mg、79%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.3  
0 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.1  
0-2.20 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.80-3.00 (2H, m  
) , 4.00-4.20 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.39  
10 (1H, br s), 7.67 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.28-8.33 (  
2H, m), 8.38 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ).

(製造例229-2) 4- (4-アミノフェノキシ) -6- {[4- (ジメチル  
アミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ  
15 } -6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (137mg)、20%水酸化パラ  
ジウム炭素 (100mg) より、表題化合物 (120mg、95%) を白色粉末と  
して得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例230) 4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル]  
20 チオウレイド} フェノキシ) -6- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル)  
ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4- (4-アミノフェノキシ) -6- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル  
) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (133mg)、(+)-  
10-カンファースルホン酸 (135mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセ  
25 チルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25M, 2.6ml) より、表題化  
合物 (45.3mg、23%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.40–3.00 (10H, m), 3.71 (2H, s), 4.05–4.20 (2H, m), 7.10–7.40 (7H, m), 7.54 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.69–7.73 (2H, m),  
 5 8.37 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, br s), 12.27 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 607  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例230-1) 4- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン  
 10 4-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg)、トリエチルアミン (0.150ml)、クロロギ酸フェニル (0.135ml)、4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン (400mg) より、表題化合物 (148mg、78%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.40–3.00 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.65 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.29–8.32 (2H, m), 8.38 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ).

(製造例230-2) 4-(4-アミノフェノキシ) -6- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン  
 20 4- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (148mg)、20% 水酸化パラジウム炭素 (100mg) より、表題化合物 (133mg、97%) を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 412  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例231) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル]



チオウレイド} フェノキシ) - 6 - {[4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - {[4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (131 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (133 mg)、2 - (4 - フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート - トルエン溶液 (0.25 M, 2.6 ml) より、表題化合物 (44.3 mg、23%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 - 2.00 (6H, m), 2.26 - 2.36 (4H, m), 2.54 - 2.64 (4H, m), 2.90 - 3.04 (2H, m), 3.48 - 3.56 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.10 - 7.35 (7H, m), 7.54 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7.69 - 7.73 (2H, m), 8.37 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.44 (1H, br s), 12.27 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 607  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 231-1) 4 - {[4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ} - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン  
4 - アミノ - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン (100 mg)、トリエチルアミン (0.150 ml)、クロロギ酸フェニル (0.135 ml)、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン (452 mg) より、表題化合物 (142 mg、75%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60 - 2.00 (6H, m), 2.20 - 2.40 (4H, m), 2.50 - 2.70 (4H, m), 2.80 - 3.00 (2H, m), 3.40 - 3.60 (4H, m), 7.29 - 7.34 (2H, m), 7.37 (1H, br s), 7.66 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.28 - 8.33 (2H, m), 8.38 (1H, d,  $J=0.8$  Hz).

(製造例 231-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン  
 4-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボ  
 ニルアミノ}-6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (142mg)、20%  
 5 水酸化パラジウム炭素 (100mg) より、表題化合物 (131mg、99%) を  
 淡黄色粉末として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 412  $[M+H]^+$ .

(実施例 232) N-(3-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジ  
 ン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-  
 10 フルオロフェニル) マロナミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-2.07  
 (4H, m), 2.24 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (2H, m),  
 3.63 (2H, s), 3.81 (1H, m), 6.27 (1H, m), 6.66  
 (1H, dd,  $J=1.2, 6.0\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, m), 7.14 (1H  
 15 , m), 7.28 (1H, m), 7.54 (2H, m), 7.67 (1H, m), 8.  
 05 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, br s), 9.35 (1H,  
 br s), 9.72 (2H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 539  $[M+H]^+$ .

(実施例 233) N-(4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カ  
 20 ルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-N'  
 -(4-フルオロフェニル) マロナミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (2H, m),  
 1.86 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.34 (1H, m), 2.90  
 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.07 (2H, m), 6.59 (1H, d  
 25 d,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.  
 16-7.40 (2H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.70 (1H

, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.68 (1H, brs), 9.24 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[M+H]^+$ .

(実施例234) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) ウ  
 5 レイド] フェノキシ} -2- [(4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルア  
 ミノ] ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40-2.6  
 0 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 6.5  
 4 (1H, m), 7.00-7.65 (11H, m), 8.04 (1H, m), 10  
 10 .58 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 528  $[M+Na]^+$ .

(製造例234-1) 4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2- [(  
 4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40-2.7  
 15 0 (4H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=2$   
 .4, 5.6 Hz), 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, brs), 7.73  
 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10-8.30 (3H, m).

(製造例234-2) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(  
 4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50-2.6  
 20 0 (4H, m), 3.76 (2H, brs), 3.79-3.83 (4H, m), 6  
 .45 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.50-6.52 (1H, m  
 ), 6.90-7.00 (1H, m), 7.43 (1H, br), 7.61 (1H,  
 brs), 8.03 (1H, m).

(実施例235) 2- {[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] カル  
 25 ボニルアミノ} -4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) ウレ

イド] フェノキシ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.60 (2H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.35 (1H, m), 2.80–3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.00–4.20 (2H, m), 6.53 (1H, m), 7.10–7.69 (10H, m), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 236) 2- {[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {2-フルオロ-4- [3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20–1.35 (2H, m), 1.60–1.80 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 3.10–3.20 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.80–3.95 (2H, m), 6.52 (1H, m), 7.05–7.45 (8H, m), 7.55–7.65 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, s), 10.60 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 547  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 237) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6- [2-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.39 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.28–7.32 (2H, m), 7.32–7.48 (5H, m), 7.63

(1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4$ , 11.6 Hz), 8.33 (1H, m), 8.40 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 552  $[M+H]^+$ .

(製造例237-1) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック  
5 アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]  
アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.30 (6H, m), 2.37 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.73 (2H, brs), 4.11 (2H, m), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.32 (1H, brs), 7.56 (1H, s), 8.37 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[M+H]^+$ .

(実施例238) N-(2-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)マロナミド  
15

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.34-1.44 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.58 (2H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=2.4$ , 6.0 Hz), 7.01 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4$ , 7.6 Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.0$ , 8.6 Hz), 7.91 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.09 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.03 (1H, s), 10.11 (1H, s), 11.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 539  $[M+H]^+$ .

(実施例239) N-[4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]  
25

ル] -N<sup>-</sup> - (4-フルオロフェニル) マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.05 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.79 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.6, 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.4, 9.2 Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.17 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 565 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例240) N- (4- {2- [(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} -2-フルオロフェニル) -N<sup>-</sup> - (4-フルオロフェニル) マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18-1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.23 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.09 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.21 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 553 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例241) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6- [2-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ]

ピリミジン-4-イル} アミド <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.78 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.33 (6

H, b r s), 2. 30-2. 52 (1H, m), 2. 96 (2H, m), 3. 75 (2H, s), 4. 13 (2H, m), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 29 (2H, m), 7. 32-7. 46 (4H, m), 7. 55-7. 66 (3H, m), 8. 34 (1H, s), 10. 55 (1H, b r s).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 536  $[M+H]^+$ .

(実施例242) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 32 (2H, m), 1. 73 (2H, m), 2. 07 (2H, m), 2. 24 (1H, m), 3. 11 (2H, m), 3. 19 (4H, m), 3. 75 (2H, s), 3. 89 (2H, m), 7. 15 (2H, m), 7. 22-7. 46 (6H, m), 7. 58-7. 65 (2H, m), 7. 80 (1H, b r s), 8. 33 (1H, m), 10. 57 (1H, b r s).

15 ESI-MS ( $m/z$ ): 548  $[M+H]^+$ .

(実施例243) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1. 15 (2H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 09 (2H, m), 2. 34 (1H, m), 2. 90 (2H, m), 3. 31 (4H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 08 (2H, m), 6. 60 (1H, dd,  $J=2.0, 5.8\text{Hz}$ ), 6. 95 (1H, m), 7. 04 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{Hz}$ ), 7. 26-7. 36 (6H, m), 8. 08 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 8. 20 (1H, m).

25 ESI-MS ( $m/z$ ): 547  $[M+H]^+$ .

(実施例244) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシ

ド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]  
ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.43 (1H, m), 2.87  
 5 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.18 (2H, m), 6.61 (1H, d  
 d,  $J=2.4, 5.8\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, d d,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 7.26-7.36 (6H, m), 8.09 (1H, d  
 ,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 (実施例245) 2-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]  
カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)  
チオウレイド]フェノキシ}ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.86 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.74 (1H, m), 3.2  
 15 1 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.70-3.8  
 0 (1H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, d d,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.30-7.47 (6  
 H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d d,  $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H,  
 20 b r s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 537  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例245-1) 2-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イ  
ル]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.91 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.76 (1H, m), 3.2  
 25 3 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 6.6



7 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.83 (1H, m), 7.10 (1H, brs), 7.78 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.09–8.17 (3H, m).

(製造例 245-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.86 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.73 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.70–3.80 (3H, m), 6.42–6.55 (3H, m), 6.90–7.00 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

(実施例 246) 2-([(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ)ピリジン

(製造例 246-1) 2-([(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン  
ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 388  $[\text{M-H}]^-$ .

(製造例 246-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

(実施例 247) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(2-([(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.84 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.74 (1H, m), 3.1

9 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (1H, m), 3.67 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.95-7.05 (3H, m), 7.11 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.93 (1H, brs), 9.47 (1H, brs).

(実施例248) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(2-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

(実施例249) 2-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.86 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.73 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.29-7.45 (5H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, brs), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.59 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 521 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例250) 2-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

(実施例251) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-{[(2S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60–1.70 (1H, m), 1.90–2.10 (3H, m), 3.40–3.80 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.15 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.10–7.50 (8H, m), 7.89 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.45 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例251-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(2S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.69 (1H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.06 (1H, m), 3.40–3.80 (4H, m), 4.14 (1H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.08–8.16 (3H, m).

(製造例251-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(2S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (1H, m), 1.90–2.20 (3H, m), 3.40–3.80 (6H, m), 4.15 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.47–6.53 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.63 (1H, brs), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

(実施例252) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[(2R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

(製造例 252-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[[  
(2R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリ  
ジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 399  $[M+Na]^+$ .

5 (製造例 252-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[  
(2R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリ  
ジン

(実施例 253) N-(4-{2-[(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カ  
ルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N-  
 10 -(4-フルオロフェニル)マロナミド

$^1H$ -NMR Spectrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (6H, s), 3.13 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.90 (2H, m), 4.04  
 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (2H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.04 (2H, m), 7.53  
 15 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.78 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 525  $[M+H]^+$ , 547  $[M+Na]^+$ .

(実施例 254) 4-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]  
 20 カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェ  
ニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

$^1H$ -NMR Spectrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.2  
 6 (1H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.64-3.84 (2H, m), 3.72 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.70 (1H, d,  
 25  $J=0.8$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 8.3

4 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.44 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 554  $[M-H]^-$ .

(製造例254-1) 4-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.80 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.08-8.15 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=1.2$  Hz).

(製造例254-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.89 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.77 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 6.30-6.55 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.37 (1H, s).

(実施例255) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.76-1.84 (4H, m), 2.37 (1H, dd,  $J=4.0, 12.0$  Hz), 2.46-2.56 (2H, m), 2.64-2.74 (3H, m), 3.00 (3H, s), 3.32-3.44 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.93 (1H, m),

6. 49 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7. 16 (1H, m), 7. 30–7. 46 (7H, m), 7. 57 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7. 88 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8. 08 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 12. 42 (1H, s).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 581  $[M+H]^+$ .

(製造例 255-1) N-ベンジル-N-メチル-N-(2S)-オキシラニルメチルアミン

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%、88 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下にN-メチルベンジルアミン (0. 284 ml) を滴下した。1 時間後、(2R)-グリシジル トシレート (457 mg) を加え、室温で一晩、50℃で7. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (225 mg、64%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2. 33 (3H, s), 2. 36 (1H, m), 2. 49 (1H, m), 2. 72–2. 79 (2H, m), 3. 12 (1H, m), 3. 52 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 3. 67 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 7. 20–7. 40 (5H, m).

20 (製造例 255-2) (2R)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-プロパノール

窒素雰囲気下、N-ベンジル-N-メチル-N-(2S)-オキシラニルメチルアミン (318 mg) をテトラヒドロフラン (3. 5 ml) に室温にて溶解させた後、攪拌下にピロリジン (1. 5 ml) を滴下した。室温で一晩、70℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製することにより、

より、表記化合物 (420mg、95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.74–1.80 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.37–2.65 (8H, m), 3.52 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, m), 7.20–7.40 (5H, m).

(製造例 255-3) (2S)-1-(メチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-プロパノール

(2R)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-プロパノール (420mg) をメタノール (10ml) に溶解させた。10%水酸化パラジウム炭素 (460mg) を加え、水素雰囲気下で4.5時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (232mg、87%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.75–1.85 (4H, m), 2.34 (1H, m), 2.40–2.60 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.60–2.75 (4H, m), 3.82 (1H, m).

(製造例 255-4) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピロリジン-2-イル]-1-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70–1.90 (4H, m), 2.37 (1H, dd,  $J=4.0, 12.0\text{Hz}$ ), 2.40–2.60 (2H, m), 2.60–2.80 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.30–3.50 (2H, m), 3.72 (2H, br s), 3.93 (1H, m), 6.40–6.60 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.53 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

(実施例 256) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)-

ル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) -1- [(2S)-2-ヒ  
ドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル) プロピル] -1-メチルウレア

(製造例 256-1) N-ベンジル-N-メチル-N-(2R)-オキシラニル  
メチルアミン

- 5 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%、220mg)、N-メチルベンジルア  
ミン (0.710ml)、(2S)-グリシジル トシレート (1.14g) から、  
表記化合物 (534mg、60%) を無色油状物として得た。

(製造例 256-2) (2S)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリ  
ジン-1-イル)-2-プロパノール

- 10 窒素雰囲気下、N-ベンジル-N-メチル-N-(2R)-オキシラニルメチルア  
ミン (533mg) から、表記化合物 (718mg、96%) を無色油状物として  
得た。

(製造例 256-3) (2R)-1-(メチルアミノ)-3-(ピロリジン-1  
-イル)-2-プロパノール

- 15 (2S)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-  
プロパノール (718mg) から、表記化合物 (418mg、91%) を無色油状  
物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 159  $[M+H]^+$ .

- 20 (製造例 256-4) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリ  
ジン-2-イル] -1- [(2S)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イ  
ル) プロピル] -1-メチルウレア

ESI-MS ( $m/z$ ): 404  $[M+H]^+$ .

- (実施例 257) N-(3-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メ  
チルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-  
N'-フェニルマロナミド

- 25  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.50-1.80$



(4H, m), 2.01 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.10 (1H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.08–7.20 (2H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.75 (1H, br s), 9.48 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 535  $[M+H]^+$ .

(実施例258) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チ  
オウレイド] フェノキシ} -2- {[4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-  
1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.55 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.38 (1H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 3.70–3.73 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.15 (2H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.16 (1H, m), 7.30–7.45 (7H, m), 7.61 (1H, s), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.71 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 591  $[M-H]^-$ .

(製造例258-1) 4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2- {[  
4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジ  
ン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43–1.60 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.85–2.97 (2H, m), 3.65–3.80

(4H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 7.20–7.36 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06–8.18 (3H, m).

(製造例258-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45–1.60 (2H, m), 1.80–1.95 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 3.65–3.80 (6H, m), 4.05–4.15 (2H, m), 6.46 (1H, m), 6.48–6.56 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.21 (1H, brs), 7.58 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

(実施例259) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}-2-[[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30–1.45 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.40–2.50 (4H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 3.50–3.60 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.15 (2H, m), 6.58 (1H, m), 7.20–7.50 (8H, m), 7.76 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.21 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例260) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-{2-[(3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.35 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.10 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.8$  Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.26 (1H, m), 8.72 (1H, br s), 8.81 (1H, br s).

ESI-MS: 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例261) 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.36 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.08 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 6.83 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 7.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=2.8, 11.8$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.59 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS: 549  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例261-1) 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.84 (4H, m), 2.56 (4H, m), 3.36 (1H, m), 3.93 (2H, m), 4.13 (2H, m), 6.71 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=8.0, 8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.

15-8. 19 (2H, m), 8. 25 (1H, dd, J=2. 8, 10. 2 Hz).  
).

(製造例 261-2) 3-(ピロリジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシ  
シリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2  
5 -イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 83 (4H, m),  
2. 50 (4H, m), 3. 36 (1H, m), 3. 73 (2H, s), 3. 96  
(2H, m), 4. 07 (2H, m), 6. 44 (1H, m), 6. 49 (1H, dd,  
10 dd, J=2. 8, 11. 6 Hz), 6. 53 (1H, dd, J=2. 4, 6. 0 Hz),  
6. 75 (1H, brs), 6. 95 (1H, m), 7. 61 (1H, d, J  
=2. 4 Hz), 8. 00 (1H, d, J=6. 0 Hz).

(実施例 262) N-(2-フルオロ-4-{2-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(  
4-フルオロフェニル) マロナミド

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3. 60 (2H, s),  
3. 91-3. 94 (2H, m), 4. 24 (2H, m), 4. 60 (1H, m),  
5. 09 (1H, m), 6. 52 (1H, d, J=5. 6 Hz), 6. 89 (2  
H, m), 7. 01 (2H, m), 7. 19 (1H, s), 7. 59 (2H, dd,  
J=4. 0, 7. 6 Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 05 (1H, d, J=5.  
20 6 Hz), 8. 23 (1H, m), 9. 91 (1H, s), 9. 97 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 520  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 263) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(2-フルオロ  
フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メ  
チル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 40-1. 88 (4H, m),  
2. 08 (2H, m), 2. 28 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 2

. 92 (2H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 54 (1H, m), 7. 10–7. 26 (4H, m), 7. 27–7. 47 (3H, m), 7. 69 (1H, m), 7. 90 (1H, m), 8. 06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8. 65 (1H, brs), 12. 37 (1H, brs).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 569  $[M+H]^+$ .

(実施例264) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-メトキシフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 57–1. 70 (2H, m), 1. 76 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 2. 92 (2H, m), 3. 69 (2H, s), 3. 84 (3H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 54 (1H, dd,  $J=2.8, 5.6$  Hz), 6. 96 (2H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7. 10–7. 31 (4H, m), 7. 35 (1H, m), 7. 69 (1H, brs), 7. 89 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 8. 06 (1H, m), 8. 44 (1H, brs), 12. 46 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 581  $[M+H]^+$ .

(実施例265) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(2-メトキシフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 66 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 2. 92 (2H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7. 01 (3H, m), 7. 13–7. 20 (2H, m), 7. 31–7. 40 (2H, m), 7. 69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7. 89 (1H, dd,  $J=2.$

4, 12.0 Hz), 8.05 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 12.36 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 581 [M+H]<sup>+</sup>.

5 (実施例266) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(3-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, m), 7.00-7.13 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.32-7.46 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 569 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (実施例267) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)-6-[(3S)-3-(ピロリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.78-1.90 (4H, m), 1.99 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.50-2.63 (4H, m), 2.83 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.70 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.47 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

25 (製造例267-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-[(3S)-3-(ピロリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミ

ノ} ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80–1.85 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.50–2.65 (4H, m), 2.85 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.71 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=7.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.08–8.15 (2H, m), 8.33 (1H, s).

(製造例 267-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(3S)-3-(ピロリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミ

ノ} ピリミジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 268) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

(製造例 268-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

(製造例 268-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

(実施例 269) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(3-メトキシフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.72 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.00–2.16 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.82–3.00 (5H, m), 3.72 (2H, s), 3.85 (3

H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 55 (1H, m), 6. 75–7. 88 (3 H, m), 7. 05–7. 42 (4H, m), 7. 69 (1H, m), 7. 90 (1 H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8. 07 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8. 55 (1H, m), 12. 44 (1H, br s).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 581  $[M+H]^+$ .

(実施例270) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-オートルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$  (ppm): 1. 50–1. 72 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 36 (3H, s), 2. 80–2. 98 (5H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 54 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7. 02–7. 40 (7H, m), 7. 69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7. 80 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8. 06 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8. 39 (1H, m), 12. 47 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[M+H]^+$ .

(実施例271) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-メートルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$  (ppm): 1. 50–1. 90 (4H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 39 (3H, s), 2. 80–3. 10 (5H, m), 3. 70 (2H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7. 00–7. 50 (7H, m), 7. 69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7. 89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8. 06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8. 59 (1H, br s), 12. 47 (1H, br s).



ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[M+H]^+$ .

(実施例 272) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) -6-{[(2R)-2-(ピロリジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (1H, m), 1.75-2.18 (7H, m), 2.49 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 3.37 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.93 (1H, m), 7.00-7.40 (7H, m), 7.58 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, brs), 12.35 (1H, brs).

(製造例 272-1) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6-{[(2R)-2-(ピロリジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (1H, m), 1.77-2.16 (7H, m), 2.49 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 3.37 (1H, m), 3.70 (2H, brs), 3.78 (1H, m), 3.93 (1H, m), 6.42 (1H, m), 6.45 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, m), 7.50 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 12.87 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 401  $[M+H]^+$ .

(実施例 273) 3-メチルイミダゾリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (3H,

s), 2.90–3.02 (2H, m), 3.52–3.61 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.14 (2H, s), 7.00–7.40 (7H, m), 7.61 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.57 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 550  $[M+Na]^+$ .

(製造例 273-1) 1-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(2-メチルアミノエチル)ウレア

$^1H$ -NMR Spectrum ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.50 (2H, m), 6.63 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 8.09–8.15 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.85 (1H, br).

(製造例 273-2) 1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(2-メチルアミノエチル)ウレア

ESI-MS ( $m/z$ ): 321  $[M+H]^+$ .

(製造例 273-3) 3-メチルイミダゾリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(2-メチルアミノエチル)ウレア (56.8 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させた後、パラホルムアルデヒド (59 mg) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 2N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を分離した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製することにより表記化合物 (22.4 mg、38

%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (3H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.73 (2H, brs), 4.13 (2H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.46 (1H, m),  
 5 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, m), 7.05 (1H, brs), 7.61 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ).

(実施例274) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-パートルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 7.  
 15 .15-7.30 (6H, m), 7.34 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例275) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (6H, s), 2.58-2.64 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.32-3.40 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.48 (1H, s), 7.84 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (

1H, s), 8.44 (1H, brs), 12.36 (1H, brs).

(製造例275-1) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.42 (6H, s), 2.60-2.63 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.36-3.39 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.07-8.13 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=0.8 Hz).

(製造例275-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1-メチルウレア

ESI-MS (m/z): 371 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例276) 1-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00-7.38 (7H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.50-8.80 (2H, m), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 556 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例276-1) 1-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.20-2.46 (5H, m), 2.50-3.60 (6H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10-7.40 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.21 (1H, d,

$J = 5.6 \text{ Hz}$ ),  $8.71$  ( $1\text{H}$ , m).

ESI-MS ( $m/z$ ):  $413$  [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ .

(製造例 276-2) 1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ウレア

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $2.32$  ( $3\text{H}$ , s),  $2.36$  ( $2\text{H}$ , m),  $2.64$  ( $2\text{H}$ , m),  $2.77$  ( $2\text{H}$ , m),  $3.04$  ( $2\text{H}$ , m),  $3.75$  ( $2\text{H}$ , m),  $5.44$  ( $1\text{H}$ , m),  $6.38-6.47$  ( $1\text{H}$ , m),  $6.48-6.60$  ( $2\text{H}$ , m),  $6.91-6.99$  ( $1\text{H}$ , m),  $7.70$  ( $1\text{H}$ , m),  $8.07$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ ),  $8.60$  ( $1\text{H}$ , m).

ESI-MS ( $m/z$ ):  $383$  [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ .

(実施例 277) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]ウレア

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $2.35$  ( $3\text{H}$ , s),  $2.75$  ( $1\text{H}$ , m),  $3.04$  ( $3\text{H}$ , s),  $3.07$  ( $2\text{H}$ , m),  $3.39$  ( $2\text{H}$ , m),  $3.63$  ( $2\text{H}$ , m),  $3.71$  ( $2\text{H}$ , s),  $7.12$  ( $2\text{H}$ , s),  $7.21$  ( $1\text{H}$ , m),  $7.28$  ( $2\text{H}$ , m),  $7.35$  ( $1\text{H}$ , s),  $7.68$  ( $1\text{H}$ , s),  $7.84$  ( $2\text{H}$ , m),  $8.34$  ( $1\text{H}$ , s),  $8.54$  ( $1\text{H}$ , br s),  $12.38$  ( $1\text{H}$ , s).

ESI-MS ( $m/z$ ):  $556$  [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .

(製造例 277-1) 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリックアシド メチルアミド

25 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリック アシド ( $654 \text{ mg}$ ) の  $N, N$ -ジメチルホルムアミド ( $4.0 \text{ ml}$ ) 溶液に、トリエチルアミン ( $1.0 \text{ ml}$ )、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ

ウム ヘキサフルオロホスフェート (1.63 g)、塩酸メチルアミン (248 mg) を加え、室温で61.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、黄色結晶として表題化合物 (509 mg、74.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.85 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.51 (1H, s), 6.10 (1H, br), 7.21 (2H, m), 7.29 (4H, m), 7.39 (4H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 303  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例277-2) tert-ブチル 3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-カルボキシレート

1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリック アシド メチルアミドの粗体 (2.72 g) のメタノール (200 ml) 溶液に塩酸 (3.0 ml)、20%水酸化パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下 (0.40 MPa) 5時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え、しばらく放置した後、上清をピペットで取り除いた。この残りをさらに溶媒留去し、アゼチジン-3-カルボキシリック アシド メチルアミド塩酸塩の粗体を得た (ESI-MS ( $m/z$ ): 115  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。この粗体に水 (20 ml) を加えて氷冷攪拌し、ここにテトラヒドロフラン (10 ml)、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (2.34 g)、炭酸水素ナトリウム (2.25 g) を加え、室温でこれを12.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml)、飽和食塩水 (50 ml) に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1

～5 : 1) で精製し、無色結晶として表題化合物 (696 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (9H, s), 2.85 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.15 (1H, m), 4.01–4.14 (4H, m), 5.53 (1H, br).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 237  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 277-3) N-メチル-N-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩

tert-ブチル 3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-カルボキシレート (696 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (296 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを氷浴上で5分間攪拌し、次いで室温で5分間攪拌した。さらに、反応液を窒素雰囲気下 65°C で1時間攪拌した後、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ここにテトラヒドロフラン (10 ml) を加えた。これを氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (296 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを5分間氷浴上で攪拌し、次いで5分間室温で攪拌した後、7時間加熱還流した。反応液を氷浴上で攪拌し、ここに水 (0.60 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.60 ml)、水 (1.8 ml) を順次加えた。反応液を氷浴上で1時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4 N塩酸-酢酸エチル (1.6 ml) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた結晶を乾燥し、無色結晶として表題化合物 (552 mg、90.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 2.71 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.30 (2H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 115  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 (製造例 277-4) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]

チル] ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (3H, s), 2.72 (1H, m), 3.05 (5H, m), 3.35 (2H, m), 3.65 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.08–8.14 (3H, m), 8.33 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 278) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.71 (3H, m), 3.93 (1H, m), 4.13 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.26–7.36 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.52–7.87 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.55 (1H, br s), 12.38 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 542  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 278-1) tert-ブチル 3-メチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート

1-Boc-アゼチジン-3-オン (240 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に、塩酸メチルアミン (1.42 g)、10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で60時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液に再度10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、室温で水素雰囲気下 (0.40 MPa) 9時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、炭酸カリウムを加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (216 mg) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.64 (2H, m), 4.07 (2H, m).

(製造例 278-2) メチルー(1-メチルアゼチジン-3-イル)アミン ニ

5 塩酸塩

tert-ブチル 3-メチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート粗生成物 (627 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (256 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを5分間氷浴上で攪拌し、次いで5分間室温で攪拌した後、80℃で5時間攪拌した。反応液を氷浴上で攪拌し、ここに水 (0.256 ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.256 ml)、水 (0.768 ml) を加えた。これを氷浴上で2時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4N塩酸-酢酸エチル (1.6 ml) を加えた。溶媒を留去し、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (395 mg) を得た。

15  $\text{ESI-MS}$  ( $m/z$ ): 101  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 278-3) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルー1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ウレ  
ア

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (3H, s), 2.84 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.14 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.08-8.14 (3H, m), 8.41 (1H, s).

$\text{ESI-MS}$  ( $m/z$ ): 377  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 399  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

25 (実施例 279) 4-{[(2R)-2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.55–1.65 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.30–2.50 (7H, m), 2.63 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.93 (1H, m), 7.00–7.40 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.70 (1H, brs), 12.38 (1H, brs), 13.12 (1H, brs).

(製造例279-1) 4- {[ (2R) - 2- (ジメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} - 6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.64 (1H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.40–2.48 (7H, m), 2.65 (1H, dd, J=10.0, 13.2 Hz), 3.39 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.96 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.07–8.13 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=0.8 Hz), 13.32 (1H, brs).

(製造例279-2) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) - 6- {[ (2R) - 2- (ジメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

ESI-MS (m/z): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例280) 3- [6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] - 1-メチル-1- [(2R) - (1-メチルピロリジン-2-イル) メチル] ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.68 (1H, m), 1.76–1.88 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.77 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.1

6-3. 28 (2H, m), 3. 50 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 7. 10-7. 40 (7H, m), 7. 49 (1H, dd, J=2. 4, 11. 2Hz), 8. 33 (1H, s); 8. 42 (1H, brs), 12. 36 (1H, brs)

5 (製造例280-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(2R)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 64-2. 08 (4H, m), 2. 38-2. 46 (2H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 80 (1H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 25 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 7. 40 (1H, m), 7. 59 (1H, s), 8. 06-8. 14 (2H, m), 8. 32 (1H, s).

15 (製造例280-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(2R)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]ウレア

ESI-MS (m/z): 397 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例281) 3-[6-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 99 (1H, m), 2. 13 (1H, m), 2. 32-2. 45 (2H, m), 2. 45 (3H, s), 3. 05 (1H, m), 3. 07 (3H, s), 3. 25 (1H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 10 (1H, m), 6. 97-7. 04 (2H, m), 7. 09-7. 14 (2H, m), 7. 20-7. 35 (3H, m), 7. 67 (1H, s), 8. 34-8. 39 (2H, m), 8. 50 (1H, brs), 12. 30 (1H, brs).

(製造例 281-1) ベンジル N-[2-フルオロ-4-(6-{3-メチル-3-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレイド} ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.99 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.24 (1H, m), 4.13 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.86 (1H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=0.8 Hz); 8.14 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=0.8 Hz).

(実施例 282) 4-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.36-8.42 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 12.32 (1H, br s).

(製造例 282-1) ベンジル N-(4-{6-[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルカルボニル] アミノ} ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル) カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.60-3.90 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.88 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.13 (1H, br s), 7.33-7.45 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=

0.8 Hz), 8.17 (1H, m), 8.37 (1H, d, J=0.8 Hz).

(実施例283) 3-(6-{2-フルオロ-4-[3-(2-オートルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

5  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.20-3.00$   
 (17H, m), 3.76 (2H, m), 4.19 (1H, m), 7.18-7.50 (7H, m), 7.68 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.34 (2H, m), 12.45 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 566 [M+H]<sup>+</sup>.

10 (実施例284) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ウレア

15  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.20-1.80$   
 (5H, m), 1.99 (2H, m), 2.20-2.36 (3H, m), 2.84-3.00 (2H, m), 3.02-3.14 (3H, m), 3.22-3.34 (2H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 7.03-7.54 (7H, m), 7.68-7.80 (1H, m), 7.82-7.96 (1H, m), 8.30-8.43 (1H, m), 8.46-8.66 (1H, m), 12.34-12.56 (1H, m).

20 ESI-MS (m/z): 584 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例284-1) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ウレア

ESI-MS (m/z): 389 [M+H]<sup>+</sup>.

25 (実施例285) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}]

フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.70 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.88-2.96 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.19 (1H, m), 7.02-7.16 (2H, m), 7.17-7.50 (5H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.29-8.40 (1H, m), 8.48 (1H, m), 12.30-12.50 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 584  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 285-1) N-(1-エチルピペリジン-4-イル) -N-メチルアミン

40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.26 g) にアセトニトリル (150 ml)、1-エチル-4-ピペリドン (2.0 ml)、酢酸 (0.932 ml) を加えた後、ソジウムトリアセトキシボロハイドライド (6.59 g) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール (20 ml) を加えて懸濁させた後、固体をろ別し、メタノール (20 ml) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣にテトラヒドロフラン (50 ml) を加え懸濁させた。固体をろ別し、テトラヒドロフラン (100 ml) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の表記化合物 (3.33 g) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 143  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 285-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-(1-エチルピペリジン-4-イル) -1-メチルウレア

ESI-MS ( $m/z$ ): 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 286) 1-シクロプロピル-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-

[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (1H, m), 0.98 (2H, m), 1.08 (2H, m), 1.02-1.90 (2H, m), 2.12 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.99 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.10 (1H, m), 7.00-7.42 (6H, m), 7.71 (1H, s), 7.86 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.36 (1H, m), 8.51 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 596  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 286-1) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

ESI-MS ( $m/z$ ): 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 287) 1-エチル-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (3H, m), 1.60-1.88 (4H, m), 1.98-2.20 (2H, m), 2.24-2.48 (3H, m), 2.95 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 4.16 (1H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.16-7.46 (5H, m), 7.70 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, m), 8.46 (1H, m), 12.37 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 288) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-

メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (2H, m), 1.80 (2H, ddd,  $J=4.4, 12.0, 12.8\text{ Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.06 (2H, dd,  $J=4.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 4.47 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.18-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.87 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, m), 8.47 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 579  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

10 (製造例288-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.52 (2H, m), 4.07 (2H, dd,  $J=4.8, 12.0\text{ Hz}$ ), 4.47 (1H, m), 7.20-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.12 (2H, m), 8.34 (1H, s).

15 (実施例289) 3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.93 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.58 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.09-7.14 (2H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, m), 8.80 (1H, brs), 12.31 (1H, s).

25



ESI-MS ( $m/z$ ): 569  $[M+H]^+$ .

(実施例290) 3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.99 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.20 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=2.2, 5.8\text{ Hz}$ ), 6.87-6.92 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8.15 (2H, m), 10.66 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[M+H]^+$ , 575  $[M+Na]^+$ .

15 (実施例291) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (2H, m), 2.37-2.63 (8H, m), 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 6.89 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, m), 8.71 (1H, br s), 12.27 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 557  $[M+H]^+$ .

25 (製造例291-1) ベンジル (4-{2-[3-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.74 (2H, m)

), 2. 28 (6H, s), 2. 35 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2. 88 (3H, s), 3. 40 (3H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 5. 23 (2H, s), 6. 43 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6. 83–6. 89 (3H, m), 7. 35–7. 42 (5H, m), 7. 61 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8. 05 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8. 10 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 496  $[M+H]^+$ , 518  $[M+Na]^+$ .

(実施例292) 1-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 38 (2H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 02 (2H, m), 2. 15 (3H, s), 2. 58 (2H, m), 3. 47 (1H, m), 3. 75 (2H, s), 6. 55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.8\text{ Hz}$ ), 7. 00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7. 03 (1H, m), 7. 17 (2H, m), 7. 29 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 7. 35–7. 38 (2H, m), 7. 86 (1H, brs), 8. 08 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8. 17 (1H, m), 9. 02 (1H, s), 10. 73 (1H, brs), 11. 16 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 539  $[M+H]^+$ .

(実施例293) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 77 (2H, m), 2. 32 (6H, brs), 2. 37 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 40 (2H, m), 3. 73 (2H, s), 6. 46 (1H, dd,  $J=2.4, 5.8\text{ Hz}$ ), 6. 85–6. 90 (2H, m), 7. 10 (2H, m), 7. 27–7. 35 (3H, m), 7. 61 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7. 99 (1H,

m), 8.06 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.12 (1H, m), 10.62 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 541  $[M+H]^+$ .

(実施例294) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ  
フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-  
イソプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.60-5.50 (21H, m), 6.90-7.75 (8H, m), 7.85 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, m), 12.38 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 598  $[M+H]^+$ .

(実施例295) N-{3-フルオロ-4-[2-(3-メチル-3-フェニル  
ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ] フェニル}-N'-(4-フルオロフェニ  
ル) マロナミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.27 (3H, s), 3.51 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.96-7.08 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.19-7.33 (3H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.43-7.58 (4H, m), 7.66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.90 (1H, brs), 9.40 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 554  $[M+Na]^+$ .

(製造例295-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリ  
ジン-2-イル]-1-メチル-1-フェニルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (3H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.10 (1H, m), 7.25-7.36 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.

. 82 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.13 (2H, m).

(製造例295-2) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-フェニルウレア

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (3H, s), 3.75 (2H, br s), 6.42-6.57 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

10 ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例296) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセタミド

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.50 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.22-2.32 (5H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10-7.30 (6H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=2.0, 12.0$  Hz), 7.79 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.94 (1H, br s), 8.09 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.56 (1H, br s).

20 (製造例296-1) tert-ブチル 4- {[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート

25 2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (400mg) を窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド (4.0ml) に溶解させた。室温にて 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]アセティッ

ク アシド (487 mg)、トリエチルアミン (0.335 ml)、BOP試薬 (1.06 g) を加えた。60℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘプタン=1:2~1:1) により精製することにより表題化合物 (328 mg, 43%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20-1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.55-1.75 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.28-2.30 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.32 (1H, m), 7.88 (1H, d; J=2.0 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.10-8.16 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=5.6 Hz).

(製造例296-2) tert-ブチル 4- {[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート

ESI-MS (m/z): 467 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例296-3) tert-ブチル 4- {[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート

ESI-MS (m/z): 646 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例297) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-2-(モルホリン-4-イル) アセタミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.56-2.64 (4H, m), 3.13 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.76-3.8

2 (4H, m), 6.63 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10–7.40 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.48 (1H, brs), 9.52 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 564  $[M+Na]^+$ .

(製造例297-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(モルホリン-4-イル)アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.60–2.65 (4H, m), 3.14 (2H, s), 3.78–3.82 (4H, m), 6.72 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.32 (1H, m), 7.92 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10–8.16 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.61 (1H, brs).

(製造例297-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(モルホリン-4-イル)アセタミド

15 ESI-MS ( $m/z$ ): 369  $[M+Na]^+$ .

(実施例298) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセタミド

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (3H, s), 2.44–2.70 (8H, m), 3.12 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10–7.40 (6H, m), 7.87 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.48 (1H, brs), 9.57 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

25 ESI-MS ( $m/z$ ): 555  $[M+H]^+$ .

(製造例298-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ

ジン-2-イル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.33 (3H, s), 2.40-2.80 (8H, m), 3.14 (2H, s), 6.72 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.19-8.17 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.66 (1H, brs).

(製造例298-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) アセタミド

ESI-MS ( $m/z$ ): 382  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例299) 4-メチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (3H, s), 2.44 (4H, m), 3.52 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.31 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 8.65 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

ESI-MS: 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 563  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例299-1) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[(4-メチルピペラジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 2.42 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.0, 5.8\text{ Hz}$ ), 6.85-6.95 (3H, m), 7.

3.4–7.44 (6H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.13 (1H, brs).

ESI-MS: 480  $[M+H]^+$ , 502  $[M+Na]^+$ .

(実施例300) 3-[4-[2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ]ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-フェニルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (3H, s), 3.72 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.03 (1H, brs), 7.10–7.33 (7H, m), 7.38 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.57 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 548  $[M+H]^+$ .

(実施例301) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10–1.90 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.87 (3H, m), 3.16 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.89 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.76 (1H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.08–7.40 (7H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.60 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 619  $[M+Na]^+$ .

(製造例301-1) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア



ア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44-1.82 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.76 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.16-7.44 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02-8.26 (3H, m).

(製造例301-2) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレ

ア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30-1.90 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.86 (3H, m), 3.16 (1H, m), 3.76 (2H, br s), 3.89 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.50-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz).

ESI-MS (m/z): 424 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例302) 3-[6-[2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ]ピリミジン-4-イル]-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.31 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.99 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.18-7.40 (7H, m), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.24 (1H, s), 8.51 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 601 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例 302-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ  
ミジン-4-イル]-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.01 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 7.  
20-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.  
11 (2H, m), 8.23 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 436  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 302-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリ  
ミジン-4-イル]-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (3H, s), 3.73 (2H, brs), 3.85 (3H, s), 6.48 (2H, m), 6.  
90-7.02 (3H, m), 7.09 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.66 (1H, m), 8.27 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 406  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 303) 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-[6-(2-フル  
オロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェ  
ノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.00 (6H, s), 3.29 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.74 (2H, d,  $J=8$ .  
8Hz), 7.00-7.18 (4H, m), 7.19-7.36 (5H, m), 7.  
75 (1H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{Hz}$ ), 8.2  
3 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 614  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 303-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ  
ミジン-4-イル]-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (6H, s

), 3.31 (3H, s), 6.75 (2H, m), 7.14 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.10 (2H, m), 8.22 (1H, s).

(製造例303-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリ

5 ミジン-4-イル]-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.00 (6H, s), 3.29 (3H, s), 3.73 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.8, 12.0\text{ Hz}$ ), 6.74 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 7.67 (1H, m), 8.27 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 419  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例304) 1-(2-シアノエチル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.67 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.20 (3H, s), 3.66 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.75 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10-7.58 (8H, m), 7.65 (1H, m), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, brs), 12.46 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例304-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(2-シアノエチル)-1-メチルウレア

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.67 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.22 (3H, s), 3.66 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.20-7.40 (2H

, m), 7.72 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.07–8.19 (3H, m)

(製造例304-2) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(2-シアノエチル)-1-メチルウレア

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.67 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.19 (3H, s), 3.66 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.76 (2H, brs), 6.46 (1H, m), 6.52 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.60 (1H, brs), 8.03 (1H, d,  $J=6.0$  Hz).

10 (実施例305) 4-アセチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (3H, s), 3.44–3.65 (6H, m), 3.69 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.56 (1H, m), 7.10–7.50 (8H, m), 7.61 (1H, brs), 7.90 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.54 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 573  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

20 (製造例305-1) 4-アセチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (3H, s), 3.43–3.60 (6H, m), 3.68 (2H, m), 3.76 (2H, brs), 6.45 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 6.48–6.54 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.34 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 8.02 (1H, d,  $J=6.0$  Hz).

(実施例306) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ

フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -2-(  
4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.11 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.78 (1H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10-7.40 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, brs), 9.62 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 578  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 306-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65-1.80 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.12 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.72 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, m), 7.92 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.09-8.16 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.70 (1H, brs).

(製造例 306-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) アセタミド

ESI-MS ( $m/z$ ): 383  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 307) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -2-(1-メチルピペリジン-4-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28-1.4

0 (2H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.20–2.30 (5H, m), 2.78–2.88 (2H, m), 3.72 (2H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10–7.40 (6H, m), 7.83 (1H, d,  $J=2.4$  Hz),  
 5 , 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 7.94 (1H, brs), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.52 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 554  $[M+H]^+$ .

10 (製造例307-1) tert-ブチル 4- {[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10–1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70–1.80 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.25–2.30 (2H, m), 2.60–2.80 (2H, m),  
 15 , 3.72 (2H, s), 4.00–4.20 (2H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10–7.40 (6H, m), 7.82 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.02 (1H, brs), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.49 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

20 (実施例308) 2- {[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50–2.60 (6H, m), 3.50–3.56 (4H, m), 3.62–3.68 (2H, m),  
 25 , 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.16–7.50 (8H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.90

(1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.51 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 575  $[M+Na]^+$ .

(製造例308-1) 2- {[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40-2.70 (6H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.66 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00-8.16 (3H, m).

(製造例308-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 398  $[M+Na]^+$ .

(実施例309) 2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (6H, s), 2.40-2.56 (8H, m), 3.48-3.56 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.48 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 580  $[M+H]^+$ .

(製造例309-1) 2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン

1-イル]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピ  
リジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (6H, s), 2.40-2.55 (8H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 6.6  
5 4 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.26-7.40 (2H, m), 7.  
. 71 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.05-8.16 (3H, m).

(製造例309-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[  
4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピ  
リジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例310) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ  
フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(  
4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.7  
15 0 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.10-2.28 (3H, m),  
, 2.29 (6H, s), 2.90-2.98 (2H, m), 3.09 (2H, s),  
, 3.72 (2H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.  
. 10-7.40 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.90  
(1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ),  
20 z), 8.48 (1H, m), 9.60 (1H, br s), 12.40 (1H, br  
s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 583  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例310-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ  
ジン-2-イル]-2-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)アセタミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.9  
25 0 (4H, m), 2.10-2.28 (3H, m), 2.30 (6H, s), 2.9



0-3.00 (2H, m), 3.11 (2H, s), 6.72 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.30 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10-8.14 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.70 (1H, brs).

5 (製造例310-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)アセタミド  
ESI-MS ( $m/z$ ): 388  $[M+H]^+$ .

(実施例311) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン

10  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.17 (1H, m), 7.20-7.50 (7H, m), 7.64 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.53 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[M+H]^+$ .

20 (製造例311-1) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.90 (3H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.80-3.00 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.26-7.

4.0 (2H, m), 7.72 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00–8.20 (3H, m).

(製造例 311-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 388  $[M+H]^+$ .

(実施例 312) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.85 (4H, m), 2.00 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.10 (1H, m), 7.06–7.16 (3H, m), 7.17–7.32 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 592  $[M+Na]^+$ .

(製造例 312-1) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43–1.84 (4H, m), 1.97 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.81 (1H, dd,  $J=3.6, 10.8$  Hz), 2.94 (3H, s), 3.73 (2H, brs), 4.00–4.10 (1H, m), 6.45 (1H, dd,  $J=2.8, 8.4$  Hz), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8

. 36 (1H, s).

(実施例313) 3-[6-(4-{3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]チオウレイド}-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

5  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.69 \text{ (2H, m)}$   
 , 1.83 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85  
 -3.04 (5H, m), 3.71 (2H, s), 4.21 (1H, m), 7.18  
 -7.31 (3H, m), 7.36 (2H, m), 7.37-7.44 (2H, m)  
 , 7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$ ), 8  
 10 .34 (1H, m), 8.55 (1H, m), 12.36 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 586  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例314) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

15  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.50-1.68$   
 (2H, m), 1.69-1.85 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62  
 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.72 (2H, s  
 ), 3.92 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.12  
 (2H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m)  
 20 , 7.70 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 8  
 .35 (1H, s), 8.60 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 620  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例315) 4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

25  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 2.28 \text{ (6H, s)}$

), 3.13 (2H, s), 3.44–3.60 (4H, m), 3.62–3.70 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.56 (1H, m), 7.00–7.52 (8H, m), 7.62 (1H, s), 7.90 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.06 (1H, m), 8.59 (1H, m), 12.46 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 594  $[M+H]^+$ .

(製造例315-1) 4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$  (ppm): 2.28 (6H, s), 3.13 (2H, s), 3.59 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.28–7.35 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06–8.19 (3H, m).

(実施例316) 3-[6-(4-{3-[2-(3-クロロフェニル)アセチル]チオウレイド}-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$  (ppm): 1.58–1.74 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.86–3.00 (5H, m), 3.88 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.30–7.42 (5H, m), 7.49 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.92 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.60 (1H, br s), 12.37 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 608  $[M+Na]^+$ .

(実施例317) 3-[6-(4-{3-[2-(2-クロロフェニル)アセチル]チオウレイド}-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メ

チルー１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 10–2. 25 (6H, m), 2. 34 (3H, brs), 2. 93 (3H, s), 3. 00 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 23 (1H, m), 7. 08–7. 49 (7H, m), 7. 69 (1H, m), 7. 86 (1H, dd,  $J=2. 4, 11. 2\text{ Hz}$ ), 8. 35 (1H, m), 8. 56 (1H, brs), 12. 36 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 608  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 318) ４－{２－フルオロ－４－[３－（２－フェニルアセチル）チ  
オウレイド] フェノキシ}－２－（{４－[(２－ヒドロキシエチル)－メチルーア  
ミノ] ピペリジン－１－イル} カルボニルアミノ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 40–1. 85 (4H, m), 2. 26 (3H, s), 2. 55–2. 70 (3H, m), 2. 85 (2H, m), 3. 56 (2H, m), 3. 75 (2H, s), 4. 10–4. 20 (2H, m), 6. 54 (1H, dd,  $J=2. 4, 5. 6\text{ Hz}$ ), 7. 10–7. 50 (8H, m), 7. 63 (1H, d,  $J=2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 90 (1H, dd,  $J=2. 4, 12. 0\text{ Hz}$ ), 8. 05 (1H, d,  $J=5. 6\text{ Hz}$ ), 8. 50 (1H, brs), 12. 44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 581  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 318-1) ４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－（{  
４－[(２－ヒドロキシエチル)－メチルーアミノ] ピペリジン－１－イル} カル  
ボニルアミノ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 40–1. 60 (2H, m), 1. 70–1. 90 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 2. 60–2. 70 (3H, m), 2. 80–2. 90 (2H, m), 3. 55–3. 59 (2H, m), 4. 00–4. 20 (2H, m), 6. 64 (1H, dd,  $J=2.$

4, 5. 6 Hz), 7. 20–7. 40 (2H, m), 7. 71 (1H, d, J=2. 4 Hz), 8. 05–8. 16 (3H, m).

(製造例 318–2) 4–(4–アミノ–2–フルオロフェノキシ)–2–({4–[(2–ヒドロキシエチル)–メチル–アミノ] ピペリジン–1–イル} カルボニルアミノ) ピリジン

ESI–MS (m/z): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 319) 4–{2–フルオロ–4–[3–(2–フェニルアセチル) チオウレイド]フェノキシ}–2–({4–[(3R)–3–ヒドロキシピロリジン–1–イル] ピペリジン–1–イル} カルボニルアミノ) ピリジン

<sup>1</sup>H–NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 40–2. 00 (5H, m), 2. 10–2. 40 (3H, m), 2. 60 (1H, m), 2. 76 (1H, m), 2. 90–3. 05 (3H, m), 3. 74 (2H, s), 3. 90–4. 10 (2H, m), 4. 34 (1H, m), 6. 54 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6 Hz), 7. 10–7. 50 (8H, m), 7. 62 (1H, d, J=2. 4 Hz), 7. 89 (1H, dd, J=2. 4, 12. 0 Hz), 8. 05 (1H, d, J=5. 6 Hz), 8. 53 (1H, brs), 12. 44 (1H, brs).

ESI–MS (m/z): 593 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 319–1) 2–({4–[(3R)–3–ヒドロキシピロリジン–1–イル] ピペリジン–1–イル} カルボニルアミノ)–4–(2–フルオロ–4–ニトロフェノキシ) ピリジン

<sup>1</sup>H–NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1. 35–1. 55 (2H, m), 1. 70–1. 95 (3H, m), 2. 10–2. 40 (3H, m), 2. 60 (1H, m), 2. 76 (1H, m), 2. 90–3. 10 (3H, m), 3. 99 (1H, m), 4. 20 (1H, m), 4. 36 (1H, m), 6. 64 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6 Hz), 7. 20–7. 40 (2H, m), 7.

7.0 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.05–8.15 (3H, m).

(製造例 319-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-({4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニルアミノ)ピリジン

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 416  $[M+H]^+$ .

(実施例 320) 4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

10  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.43 (3H, s), 3.44–3.62 (6H, m), 3.68 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.13 (2H, s), 6.56 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.22–7.52 (7H, m), 7.61 (1H, brs), 7.90 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.55 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

15 ESI-MS ( $m/z$ ): 603  $[M+Na]^+$ .

(製造例 320-1) 4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.43 (3H, s), 3.46–3.75 (8H, m), 4.13 (2H, s), 6.66 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.31 (1H, m), 7.39 (1H, brs), 7.69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.05–8.24 (3H, m).

(実施例 321) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-{{4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル}カルボニルアミノ}ピリジン

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20–1.4

0 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.8  
 5–2.90 (2H, m), 3.00–3.10 (2H, m), 3.60–3.70  
 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.80–3.95 (2H, m), 4.45  
 (1H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10–7.  
 50 (8H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.89 (1H, dd  
 ,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.50  
 (1H, m), 12.43 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 579  $[M+H]^+$ .

(製造例321-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[[  
 10 4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル  
アミノ}ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20–1.4  
 0 (2H, m), 1.60–1.80 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.8  
 0–3.00 (2H, m), 3.00–3.15 (2H, m), 3.60–3.70  
 15 (2H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.64  
 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.20–7.40 (2H, m), 7.  
 69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00–8.20 (3H, m).

(製造例321-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[  
 20 4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル  
アミノ}ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 402  $[M+H]^+$ .

(実施例322) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ  
フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-  
メチル-1-[(3S)-1-メチルピペリジン-3-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.47–1.80  
 25 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.31 (3H, s



), 2.72 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.96 (3H, m), 3.71 (2H, s), 4.09 (1H, m), 7.00–7.42 (7H, m), 7.69 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 570  $[M+H]^+$ .

(実施例323) 3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルウレア

10  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$  (ppm): 3.02 (3H, s), 3.44–3.60 (3H, m), 3.74 (2H, s), 3.85 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.16 (1H, m), 7.27–7.48 (8H, m), 7.57 (1H, brs), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.61 (1H, brs).

15 ESI-MS ( $m/z$ ): 498  $[M+H]^+$ .

(製造例323-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルウレア

20  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$  (ppm): 3.03 (3H, s), 3.35 (1H, brs), 3.52 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.87 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.31 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.05–8.16 (4H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 373  $[M+Na]^+$ .

25 (実施例324) 3-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}-1-(2-メトキシエチル)-1-メチルウレア

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.04 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.62 (2H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.74 (2H, s), 7.18–7.49 (8H, m), 7.53 (1H, s), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ),  
 5 8.35 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).  
 ESI-MS ( $m/z$ ): 535  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 325) 4- {2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チ  
オウレイド]フェノキシ} -2- ({4- [(3S) -3-ヒドロキシピロリジン-  
1-イル] ピペリジン-1-イル} カルボニルアミノ) ピリジン

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.0  
 0 (5H, m), 2.10–2.40 (3H, m), 2.60 (1H, m), 2.7  
 6 (1H, m), 2.90–3.05 (3H, m), 3.74 (2H, s), 3.9  
 0–4.10 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2$   
 . 4, 5.6 Hz), 7.10–7.50 (8H, m), 7.62 (1H, d,  $J=$   
 15 2.4 Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$ ), 8.05 (1  
 H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, brs), 12.44 (1H, brs  
 ).

(製造例 325-1) 2- ({4- [(3S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-  
イル] ピペリジン-1-イル} カルボニルアミノ) -4- (2-フルオロ-4-ニ  
 20 トロフェノキシ) ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 325-2) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- ({  
4- [(3S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル}  
カルボニルアミノ) ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 326) 4- {2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チ

オウレイド} フェノキシ} - 2 - {[4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 - 2.00 (6H, m), 2.20 - 2.45 (4H, m), 2.50 - 2.65 (4H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.45 - 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10 - 7.50 (8H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, m), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 326-1) 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - {[4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70 - 2.00 (5H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.55 - 2.60 (4H, m), 2.80 - 3.00 (3H, m), 3.40 - 3.60 (4H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.20 - 7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.08 - 8.16 (3H, m).

(製造例 326-2) 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) - 2 - {[4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ} ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 327) 2 - {[4 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ} - 4 - (4 - {3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (6H, s), 2.40–2.56 (8H, m), 3.48–3.56 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10–7.40 (7H, m), 7.60–7.75 (3H, m), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 327-1) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-{[4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 327-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 328) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

ESI-MS ( $m/z$ ): 625  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 328-1) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31–1.39 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.31 (1H, m), 2.86 (3H, m), 3.14 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.90 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.31 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 460  $[M+H]^+$ .

(実施例 329) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-2.05 (6H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10-7.40 (7H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[M+H]^+$ .

(製造例 329-1) 2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-2.00 (6H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.55-2.65 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.15-7.40 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.25-8.30 (2H, m).

20 (製造例 329-2) 4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

ESI-MS ( $m/z$ ): 411  $[M+H]^+$ .

(実施例 330) 3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} -1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] ウレア

25

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64-1.77

(4H, m), 1.91 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.81 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.93 (3H, m), 3.57 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 7.14–7.50 (9H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J=2.4$ , 11.6 Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 11.46 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[M+H]^+$ , 628  $[M+Na]^+$ .

(製造例 330-1) tert-ブチル 3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

1-Boc-アゼチジン-3-オン (1.00 g)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (1.17 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、ここに酢酸 (0.368 ml)、10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。反応液を水素雰囲気下 (0.4 MPa) 室温で4時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサンに懸濁させた。これをろ取し、ヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、無色結晶として表題化合物 (1.21 g) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 356  $[M+H]^+$ .

(製造例 330-2) メチル-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] アミン 三塩酸塩

tert-ブチル 3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (675 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) に、氷浴上、水素化リチウムアルミニウム (216 mg) を加え、氷浴上で0.5時間攪拌した。反応液を80℃で4時間攪拌した。反応液を氷

浴上で冷却した。ここに攪拌下、水 (0.216 ml)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.216 ml)、水 (1.08 ml) を加え、氷浴上で 3 時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (1.43 ml) を加えた。これを濃縮し、淡黄色固体として表題化合物の粗生成物 (555 mg) を得た。

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 184  $[M+H]^+$ .

(製造例 330-3) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

ESI-MS ( $m/z$ ): 459  $[M+H]^+$ .

10 (製造例 330-4) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

ESI-MS ( $m/z$ ): 429  $[M+H]^+$ , 451  $[M+Na]^+$ .

15 (実施例 331) 3-(4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.78 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.81 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (3H, m), 3.65 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.8$  Hz), 7.04-7.18 (4H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.66-7.70 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.64 (1H, br s), 12.27 (1H, s).

20 ESI-MS ( $m/z$ ): 606  $[M+H]^+$ , 628  $[M+Na]^+$ .

25 (製造例 331-1) 1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2

ーイル] ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64–1.98 (6H, m), 2.34 (3H, s), 2.79–2.93 (8H, m), 3.51 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26 (1H, brs), 7.80 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 331-2) 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル] ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64–1.77 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.18 (5H, m), 3.60 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.70 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.30 (1H, brs), 7.61 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 433  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 332) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43–1.74 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.92–2.08 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.61 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.89 (1H, m), 4.30 (1H, m), 7.12 (2



H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 25–7. 31 (2H, m), 7. 34 (1H, m), 7. 46 (1H, s), 7. 84 (1H, dd,  $J=2.4$ , 11.6 Hz), 8. 33 (1H, s), 8. 51 (1H, brs), 10. 80 (1H, brs), 12. 37 (1H, brs).

5 ESI-MS ( $m/z$ ): 584  $[M+H]^+$ .

(製造例332-1) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1. 44–1. 88 (4H, m), 1. 90–2. 09 (2H, m), 2. 23–2. 35 (6H, m), 2. 60 (1H, m), 2. 84 (1H, m), 3. 16 (1H, m), 3. 71 (2H, m), 3. 87 (1H, m), 4. 27 (1H, m), 6. 43 (1H, dd,  $J=1.2$ , 2.8 Hz), 6. 50 (1H, dd,  $J=2.8$ , 11.6 Hz), 6. 97 (1H, m), 7. 39 (1H, m), 8. 36 (1H, m), 10. 64 (1H, m).

(実施例333) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1. 46–1. 72 (3H, m), 1. 80 (1H, m), 1. 94–2. 10 (2H, m), 2. 31 (6H, s), 2. 61 (1H, m), 2. 82 (1H, m), 3. 15 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 3. 89 (1H, m), 4. 30 (1H, m), 7. 12 (2H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 24–7. 40 (3H, m), 7. 46 (1H, s), 7. 86 (1H, dd,  $J=2.4$ , 11.6 Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 51 (1H, brs), 10. 79 (1H, brs), 12. 34 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 584  $[M+H]^+$ .

(製造例 333-1) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル] アミド

5  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3) \delta$  (ppm): 1.43-1.86 (4H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 2.30 (6H, m), 2.60 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.71 (2H, m), 3.83-3.79 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.40-6.55 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.38 (1H, m), 10.64 (1H, m)

10 (実施例 334) 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

15  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3) \delta$  (ppm): 1.93 (2H, m), 2.24 (6H, m), 2.41 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.63 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.70 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00-7.53 (8H, m), 7.70 (1H, m), 7.90 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br s), 12.45 (1H, br s).

20 ESI-MS ( $m/z$ ): 594  $[M+H]^+$ .

(製造例 334-1) 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

25  $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3) \delta$  (ppm): 1.93 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.41 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.63 (2

H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.69 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.74 (2H, br s), 6.44 (1H, dd,  $J=2.8, 8.4$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.52 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.01 (1H, m).

(実施例 335) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (1H, m), 1.36-1.56 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.55 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05 (1H, m), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.15 (1H, m), 7.31 (3H, m), 7.42 (3H, m), 7.55 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.56 (1H, br s), 9.72 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 335-1) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25-1.50 (3H, m), 1.76 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.53 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.50-3.82 (3H, m), 4.01 (1H, m), 6.25-6.60 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.51 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=5.6$

Hz), 9.53 (1H, brs).

(実施例336) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリックアシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (1H, m), 1.36-1.60 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.55 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05 (1H, m), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, m), 7.32 (3H, m), 7.41 (3H, m), 7.54 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, brs), 9.73 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 (製造例336-1) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28-2.08 (6H, m), 2.32 (6H, s), 2.57 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.72 (2H, m), 3.91 (1H, m), 6.38-6.58 (4H, m), 6.95 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

25 (実施例337) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.33 (4H, m

), 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, m), 3.51 (4H, m), 3.57 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.12 (4H, m), 7.20–7.38 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.69 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, br s), 12.27 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 578  $[M+H]^+$ .

(製造例 337-1) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32–2.38 (7H, m), 2.93 (3H, m), 3.52 (6H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.28 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 413  $[M+H]^+$ .

(製造例 337-2) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ESI-MS ( $m/z$ ): 383  $[M+H]^+$ , 405  $[M+Na]^+$ .

(実施例 338) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24–1.27 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.21 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.19 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.90 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 7.08–7.

1.3 (4H, m), 7.24–7.31 (3H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.62 (1H, br s), 12.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 563  $[M+H]^+$ .

5 (製造例 338-1) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.22 (1H, m), 3.06 (2H, m), 3.19 (4H, m), 3.89 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.29 (1H, br s), 7.74 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J=9.2$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 398  $[M+H]^+$ .

15 (製造例 338-2) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ESI-MS ( $m/z$ ): 368  $[M+H]^+$ .

20 (実施例 339) 4-(2-ピロリジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, m), 2.45–2.67 (10H, m), 2.68 (2H, m), 3.55 (4H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.71 (2H, s), 7.00–7.52 (7H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.33 (1H, br s), 8.49 (1H, m), 12.38 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 625  $[M+H]^+$ .

(実施例 340) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) ウ  
レイド] フェノキシ} -2- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリ  
ジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペラ  
ジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (66.2  
mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシ  
アネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 1.5 ml) を室温にて加え、一晚攪拌し  
た。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujis  
ilysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=97：3) により精製  
し、表題化合物 (49.5 mg, 55%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.9  
5 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.40-2.80 (8H, m), 2.8  
8 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.04-4.15 (2H, m), 6.5  
2 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10-7.45 (8H, m), 7  
.58-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, brs), 8.03 (1H, d,  
 $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 341) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) ウ  
レイド] フェノキシ} -2- {[4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペリ  
ジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (811 m  
g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシ  
アネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 17 ml) を室温にて加え、5 時間攪拌した。  
反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食  
塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a N H、溶出液；酢酸エチル  
～酢酸エチル：メタノール＝97：3) により精製した。目的物を含む画分を減圧  
濃縮して得られた残渣に酢酸エチル (8 m l) とヘキサン (16 m l) を加えて結  
晶を懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (629 m  
5 g、61%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–2.10 (6H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.45–3.55 (4H, m), 3.75  
(2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10–7.  
10 45 (8H, m), 7.55–7.70 (3H, m), 8.03 (1H, d,  $J=5$   
. 6 Hz), 10.57 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例342) 2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル  
] カルボニルアミノ} -4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル  
15 ) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメ  
チル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (62.7 mg) のテ  
トラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシアネート  
ヘキサン溶液 (0.25 M, 1.6 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液  
20 を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y  
s i a N H、溶出液；酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (48.0 mg、  
54%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10–1.20 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 2.1  
25 0–2.15 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.80–2.90 (2H, m),  
, 3.75 (2H, s), 4.00–4.10 (2H, m), 6.52 (1H, d



d,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10–7.45 (8H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.58 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 549  $[M+H]^+$ .

5 (実施例 343) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) -2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (71 mg)  
 10 ) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.65 ml) を室温にて加え、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=97：3) により精製し、表題化合物 (7.1 mg、7.1%) を白色粉末として得た。  
 15

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.95 (5H, m), 2.36 (3H, s), 2.40–2.80 (8H, m), 2.88 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.04–4.15 (2H, m), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00–7.30 (7H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 7.86 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.53 (1H, br s).  
 20

ESI-MS ( $m/z$ ): 608  $[M+H]^+$ .

25 (実施例 344) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) -2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル

) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (86.9 mg) のテトラ  
 ヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソ  
 シアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 2.12 ml) を室温にて加  
 え、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 5 フィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液; 酢酸エチル:メタノール=9  
 7:3) により精製し、表題化合物 (22.5 mg、18%) を白色粉末として得  
 た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.9  
 5 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.40–2.80 (8H, m), 2.8  
 10 8 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.05–4.15 (2H, m), 6.5  
 1 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00–7.35 (7H, m), 7  
 . 50–7.54 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.78  
 (1H, br s), 8.02 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.43 (1H, b  
 r s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 345) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニ  
 ル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリジン-  
 4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリ  
 20 ジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (81.2  
 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル)  
 アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.9 ml)  
 を室温にて加え、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液; 酢酸エチル:メ  
 25 タノール=97:3~95:5) により精製し、表題化合物 (9.7 mg、8.5  
 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–2.10 (6H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.90–3.10 (2H, m), 3.45–3.55 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00–7.30 (7H, m), 7.59–7.70 (2H, m), 7.77 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.53 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 608  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 346) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (834 mg) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (0.25 M, 15 ml) を室温にて加え、3.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=97：3) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル (8 ml) とヘキサン (16 ml) を加えて結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (546 mg、49%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–2.02 (6H, m), 2.22–2.34 (4H, m), 2.54–2.62 (4H, m), 2.88–2.96 (2H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00–7.30 (7H, m), 7.50–7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2$

. 4 Hz), 8.02 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, brs),  
10.47 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 590  $[M+H]^+$ .

(実施例 347) 2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル  
5 ] カルボニルアミノ} -4- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフ  
エニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメ  
チル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (61.1 mg) のテ  
トラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に 2- (4-フルオロフェニル) アセチル イ  
10 ソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.6 ml) を室温にて加  
え、3日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え  
て分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒  
留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia  
NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (13.3 mg、15%)  
15 を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.2  
5 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.1  
0-2.30 (8H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.72 (2H, s  
, 4.00-4.10 (2H, m), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$   
20 Hz), 7.10-7.30 (7H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.  
95 (1H, brs), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.54 (1H  
, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 567  $[M+H]^+$ .

(実施例 348) 2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル  
25 ] カルボニルアミノ} -4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチ  
ル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (61.8 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.7 ml) を室温にて加え、3日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (32.6 mg、36%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15-1.25 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.10-2.30 (8H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.44 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 549  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例349) 4- (ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド  
窒素雰囲気下、6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (200 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.334 ml) とクロロギ酸フェニル (0.301 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)

、飽和食塩水（100 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN，N-ジメチルホルムアミド（8 ml）を加えた後、4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン 二塩酸塩（771 mg）とトリエチルアミン（0.896 ml）を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 ml）と飽和塩化アンモニウム水溶液（50 ml）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（50 ml）、水（50 ml）、飽和食塩水（50 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（350 mg）を淡黄色油状物として得た。

4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（350 mg）をテトラヒドロフラン（8 ml）とメタノール（8 ml）に溶解させ、10%パラジウム炭素（162 mg）を加えて水素雰囲気下6時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH，溶出液；酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（201.4 mg）を淡黄色泡状物として得た。

窒素雰囲気下、4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（100 mg）をエタノール（1 ml）に溶解した後、（S）-

+) -10-カンファースルホン酸 (56 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (1.45 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (2.0 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (32.7 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10–1.40 (1H, m), 1.50–1.75 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, m), 2.35 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.49 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.09 (2H, m), 7.00–7.45 (7H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 8.53 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS: 610  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 350) 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (100 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (56 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に

0.25M フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (1.45 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (2.0 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (37.6 mg、26.4%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10–1.40 (1H, m), 1.40–1.72 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, m), 2.34 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.48 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.74 (2H, br s), 4.09 (2H, m), 7.00–7.53 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, m), 8.48 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 592  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例351) 4-(4-メチルピペラジーン-1-イル) ピペリジーン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジーン-4-イル} アミド

4-(4-メチルピペラジーン-1-イル) ピペリジーン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジーン-4-イル] アミド (81 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (44 mg) を加え、5分間攪拌した。反応液に0.25M 2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (1.14 ml) を加



え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJISILYSIA NH, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~1:10~酢酸エチル)により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1.5ml)とヘキサン(3.0ml)を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(61.1mg、53.3%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.21-1.40 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.61 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.12 (2H, m), 7.10-7.50 (8H, m), 7.62 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).  
ESI-MS (m/z): 607 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例352) 4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド(110mg)をエタノール(1ml)に溶解した後、(S)-(+)-カンファースルホン酸(60mg)を加え、5分間攪拌した。反応液に0.25M 2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液(1.54ml)を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)

、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH, 溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：5～1：10～酢酸エチル）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。

5 得られた残渣にジエチルエーテル（1.5ml）とヘキサン（3.0ml）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（24.3mg、15.6%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21–1.35 (1H, m), 1.50–1.72 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.61 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.53 (4H, m), 3.74 (2H, m), 7.10–7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 607  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 (実施例353) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

20 (61mg)のテトラヒドロフラン（3.0ml）溶液に、室温で、2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液（0.2M、1.70ml）を加え、室温で9.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集めてこれを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製した。目的物画分を濃縮した。

25

残渣にジエチルエーテル (1 ml)、ヘキサン (1 ml) を加えた。析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (17.8 mg、21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.49 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.10–7.44 (8H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 7.79 (1H, br s), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 592  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 354) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (154 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、室温で、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M、3.73 ml) を加え、室温で 10.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (1.0 ml)、ヘキサン (1.0 ml) を加え、析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (29.8 mg、13.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.48

(4H, m), 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.05–7.11 (5H, m), 7.29 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.33 (1H, br s), 10.47 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 592  $[M+H]^+$ .

(実施例 355) 3-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア (68.0 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (70.2 mg) を加え、室温で10分間攪拌した。ここに、2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (0.25 M、1.91 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=25:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (2 ml) を加え、析出した沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (12.9 mg、13.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.68–1.98 (6H, m), 2.40 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.92–3.00 (6H, m), 3.59 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29–7.46 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, br), 12.43 (1H, s).

E S I - M S (m/z): 607 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 355-1) メチルー [1- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] アミン

氷浴上で攪拌下、tert-ブチル 3- [4- (tert-ブトキシカルボニル  
5 アミノ) ピペリジン-1-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート (2.49 g)  
のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (930 mg) を加え、窒素雰囲気下氷浴上で10分間、室温で10分間攪拌した。反応液を窒素雰囲気下1.5時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水 (0.93 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 ml)、水 (4.65 ml) を順  
10 次加え、室温で24時間攪拌した。不溶物をろ別し、これを酢酸エチルで洗浄した。  
ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (1.07 g、83.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.35 (2H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.71 (2H, m), 2.88 (3H, m), 3.52 (2H, m), 3.68 (1H, m).

E S I - M S (m/z): 184 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 355-2) 3- [6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチルー 1- [1- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] ウレア

6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (250 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.307 ml)、クロロギ酸フェニル (0.264 ml) を順次加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。ここに、N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml)、メチルー [1- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] ア  
20 ミン (1.07 g) を加え、室温で36時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1 N  
25 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアNH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた粉末をヘキサン（5 ml）に懸濁させた。これをろ取、通気乾燥し、黄色粉末として表記化合物（193 mg、42.0%）を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.68–1.83 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.85–2.97 (8H, m), 3.53 (2H, m), 4.20 (1H, m), 7.34 (1H, brs), 7.42 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.08–8.14 (2H, m), 8.33 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 (製造例 355-3) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア（193 mg）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に、20%水酸化パラジウム炭素（590 mg）を加え、水素雰囲気下室温で6.5時間攪拌した。  
15 触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物（136 mg、75.4%）を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 (実施例 356) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド（60 mg）のテトラヒドロフラン（5.0 ml）溶液に、室温で、2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液（0.25 M、  
25 1.75 ml）を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液 (20 ml) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル (1 ml)、ヘキサン (2 ml) を加えてこれを懸濁させた。これをろ取した。これをジエチルエーテル：ヘキサン＝1：2 で洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (23.2 mg、27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27–1.35 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.31 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.89 (2H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 7.05–7.12 (4H, m), 7.23 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.09 (1H, br s), 10.45 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 612  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 357) 2-{[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ}-4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (67.8 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 2.2 ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.5 ml) を室温にて追加した。6 時間後、2-(4-

ーフルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.85 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.322 ml) を室温にて追加し、2日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=97:3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチル (1 ml) を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (17.0 mg、17%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20-1.35 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.16-3.20 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00-7.35 (7H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.33 (1H, br s), 10.47 (1H, br s).  
 ESI-MS (m/z): 547 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 358) 2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (75.2 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 1.83 ml) を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラム



ムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝98：2) により精製し、表題化合物 (48.5mg、46%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40–1.95 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.40–2.75 (8H, m), 2.88 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.06–4.16 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.21 (1H, br s), 7.25–7.45 (5H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.67 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.47 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 572 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例359) 2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-[4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ] ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (80.7mg) のテトラヒドロフラン (4.0ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシアネートヘキサン溶液 (0.25M, 1.96ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (73.7mg、66%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50–2.10 (6H, m), 2.20–2.36 (4H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.75

(2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.17 (1H, br s), 7.26–7.45 (5H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.75 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.47 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 572  $[M+H]^+$ .

(実施例360) 2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) ウレイド] フエノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (60.6 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 1.64 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (59.5 mg、68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10–1.25 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.87 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.00–4.10 (2H, m), 6.49 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.21 (1H, br s), 7.25–7.45 (5H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.94 (1H, br s), 8.02 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.49 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 531  $[M+H]^+$ .

(実施例 361) 2- {[4- (アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル  
] カルボニルアミノ} -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) ウレイド] フ  
エノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (アゼチジン-1-イル) ピペリジ  
ン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (62.8 mg) のテトラヒドロフラ  
ン (4.0 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 1.71 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチル  
と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し  
、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィ- (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル  
：メタノール=98：2) により精製し、表題化合物 (50.0 mg、55%) を  
白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.45 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.20 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 6.49 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m), 7.17 (1H, br s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.46 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 362) 2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (84.3 mg)

のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチ  
 ル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 5.02 ml)、ジ  
 イソプロピルエチルアミン (0.218 ml) を室温にて加え、一晩攪拌した。反  
 応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽  
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲ  
 ルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エ  
 チル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (34.0  
 mg、28%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.29 (6H, s), 2.40–2.58 (8H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00–7.35 (7H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 8.00–8.10 (2H, m), 10.56 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 604 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 363) 2-{[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ}-4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (86.7 mg) のテトラヒドロ  
 フラン (2.5 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネ  
 ート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 5.4 ml)、ジイソプロピルエチ  
 ルアミン (0.235 ml) を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル  
 と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し  
 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル  
 :メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (36.2 mg、29%) を

白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.30 (6H, s), 2.40–2.58 (8H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00–7.30 (7H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 586  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例364) 2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {2-フルオロ-4- [3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (87.4 mg) のテトラヒドロフラン (4.5 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシアネートヘキサン溶液 (0.25 M, 2.2 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製し、表題化合物 (82 mg、67%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (6H, s), 2.40–2.54 (8H, m), 3.46–3.56 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00–7.45 (8H, m), 7.55–7.65 (2H, m), 7.87 (1H, brs), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.58 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 564  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 365) 2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (97.2 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 2.6 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製し、表題化合物 (100 mg、72%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.28 (6H, s), 2.42-2.56 (8H, m), 3.46-3.54 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, br s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, br s), 8.02 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.48 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 366) 2- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (130 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (138 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に 2

ーフェニルアセチル イソチオシアネートートルエン溶液 (0.25M, 2.5 ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝98：2) により精製し、表題化合物 (48.5 mg、26%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.40–2.94 (10H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 5.6 Hz), 7.09–7.15 (2H, m), 7.22 (1H, brs), 7.30–7.45 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.46 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 588 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例367) 2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (153 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (162 mg) のエタノール (4.0 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソチオシアネートートルエン溶液 (0.25M, 2.93 ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸

エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物（７１．８ｍｇ、３３％）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–2.05 (6H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.50–2.65 (4H, m), 2.85–3.00 (2H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.09–7.15 (2H, m), 7.19 (1H, br s), 7.30–7.46 (5H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.67–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, br s), 12.30 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 588  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 368) 2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-[4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ] ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (137mg) と (+) -10-カンファースルホン酸 (151mg) のエタノール (3.5ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.25M, 2.73ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物 (86.5mg、45％) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (6H, s), 2.40–2.56 (8H, m), 3.48–3.56 (4H, m), 3.7



4 (2H, s), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.08–7.13 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 7.30–7.46 (5H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.66–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.48 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 562  $[M+H]^+$ .

(実施例369) 2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (131mg) と (+) -10-カンファースルホン酸 (70mg) のエタノール (3.0ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25M, 2.54ml) を室温にて加え、2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=97:3) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル (1ml) -ヘキサン (3ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (46.5mg、25%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.25–2.45 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.75–2.95 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.20 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.09–7.13 (2H, m), 7.26–7.50 (6H, m), 7.64 (1H

, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ), 7.66–7.71 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, br s), 12.31 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 589  $[M+H]^+$ .

(実施例 370) 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボ

5 キシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイ  
ド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル  
アミン (160 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶解させた後、氷水浴冷  
却攪拌下にトリエチルアミン (0.268 ml) とクロロギ酸フェニル (0.24  
10 2 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ1時間攪拌した。反応液を酢酸エチ  
ル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取  
した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食  
塩水 (100 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減  
圧留去した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) を加えた  
15 後、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (619 mg)、  
トリエチルアミン (0.716 ml) を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチ  
ル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取し  
た有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水  
(50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去  
20 した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJII SIL  
YSLIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) により精  
製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4-(ピロリジン-1-  
イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ  
-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (290 mg) を淡黄色油  
25 状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ

リック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-  
イル]アミド (290 mg) にテトラヒドロフラン (7 ml) とメタノール (7 ml)  
を加えた後、10%パラジウム炭素 (139 mg) を加え、10時間攪拌した。  
触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリ  
5 リカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより4-(ピロ  
リジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(  
4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (270 mg)  
) を白色泡状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシ  
リックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-  
イル]アミド (50 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解  
した後、0.25M フェニルアセチルイソシアネート-ヘキサン溶液 (1.4  
5 5 ml) を加え64.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル  
15 カラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテ  
ル (3 ml) とヘキサン (3 ml) に懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥す  
ることにより表題化合物 (49.6 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.35  
(2H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.84  
(2H, m), 2.32 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.47 (4H, m), 2  
25 .86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.06 (2H, m), 6.51 (1  
H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.07-7.20 (2H, m), 7.20

−7.50 (6H, m), 7.57–7.68 (2H, m), 7.94 (1H, br s), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.58 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 575  $[M+H]^+$ .

(実施例371) 4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (160 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.289 ml) とクロロギ酸フェニル (0.260 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) を加えた。4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン 二塩酸塩 (668 mg) とトリエチルアミン (0.772 ml) を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (295 mg) を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (

295 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) とメタノール (7 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (147 mg) を加えて水素雰囲気下10時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISIL  
5 YSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (233.7 mg) を白色泡状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ  
10 リック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (50 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解した後、0.25M 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (1.45 ml) を加え64.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
15 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥すること  
20 により表題化合物 (49.1 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  (ppm): 1.08–1.33 (2H, m), 1.55–1.73 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.31 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.06 (2H, m), 6.49 (1  
25 H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 7.00–7.10 (2H, m), 7.16–7.48 (6H, m), 7.52 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.4$

H z), 7.99 (1H, brs), 8.02 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 10.49 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 557  $[M+H]^+$ .

(実施例 372) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-3-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (110 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (101 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M, 3.06 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル:ヘキサン=1:1を加え、これを懸濁させた。これをろ取、ジエチルエーテルでこれを洗浄し、淡黄色粉末として表記化合物 (25.3 mg, 16.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64-1.90 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.52 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.19-7.46 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.0, 11.6$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 609  $[M+H]^+$ .

(実施例 373) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルア

セチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリ  
ック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イ  
ル] アミド (156 mg) のエタノール (5.0 ml) 溶液に、(1S)-(+)-  
5 10-カンファースルホン酸 (152 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。  
ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M、  
4.37 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)  
、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた。有機層を分離した。水層  
を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
10 ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(富士シリシアNH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=20：1) で精製した。  
。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml)、ヘキサン  
(5 ml) を加え、析出した沈殿を懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、通  
気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (56.6 mg、25.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25-1.35 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.13 (6H, s),  
15 2.27 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.88 (2H, m), 6.53  
(1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.18 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 7.62  
(1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.51  
(1H, s), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 606 [M+H]<sup>+</sup>、628 [M+Na]<sup>+</sup>.

(製造例373-1) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル) ピペリ  
ジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノ  
キシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (140  
25 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (7.0 ml) に、室温でトリエチルアミン (0  
.172 ml)、クロロギ酸フェニル (0.141 ml) を順次加え、窒素雰囲気

下室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml)、トリエチルアミン (0.940 ml)、N, N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン 三塩酸塩 (658 mg)、水 (0.050 ml) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に1N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (258 mg、100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25-1.35 (4H, m), 1.73 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.83-2.89 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.87 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.30 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.69 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.08-8.16 (3H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 481  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(製造例 373-2) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (258 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (198 mg) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、これをテトラヒドロフラン:メタノール=1:1で洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色アモルファスとして表記化合物 (236 mg、97.8%) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 451  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(実施例 374) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カ



ルボキシリック アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック  
 シド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (130mg)  
 のエタノール (6.0ml) - テトラヒドロフラン (6.0ml) 溶液に、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (150mg) を加え、室温で15分  
 間攪拌した。ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M、4.08ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル  
 (50ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えた。有機層を分  
 離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄  
 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=20:1)  
 で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5ml)  
 、ヘキサン (10ml) を加え、析出した沈殿を懸濁させた。これをろ取、ヘキ  
 サンで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (44.3mg、23.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32-2.38 (7H, m), 2.93 (3H, m), 3.50 (6H, m), 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23-7.46 (7H, m), 7.65-7.71 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 12.32 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 560  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例375) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック  
 シド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (78mg) のテトラヒドロフラン (6.0ml) 溶液に、2-フェニ

ルアセチル イソシアネートヘキサン溶液 (0.25 M、1.82 ml) を加え、室温で 11 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 100:7) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (2 ml)、ヘキサン (2 ml) を加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (34.9 mg、33%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.29 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.87 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, brs), 7.30 (2H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 12.0 Hz), 7.89 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.58 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 590 [M+H]<sup>+</sup>, 612 [M+Na]<sup>+</sup>.

(実施例 376) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (100 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート酢酸エチル溶液 (0.25 M、2.61 ml) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 10

0 : 7) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (70.4 mg、48.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.93 (3H, m), 3.50 (6H, m), 3.72 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.58 (1H, m), 10.50 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 562 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 377) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (37 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、0.849 ml) を加え、室温で 11 時間攪拌した。反応液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、0.300 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (2 ml)、ヘキサン (2 ml) を加え、を加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (11.9 mg、23%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, m),

3.46-3.52 (6H, m), 3.76 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=2.0, 12.0$  Hz), 7.88 (1H, brs), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.58 (1H, s).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 562  $[M+H]^+$ .

5 (製造例 377-1) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (70.0 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3.5 ml) に、室温でトリエチルアミン (0.0862 ml)、クロロギ酸フェニル (0.0705 ml) を順次加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.470 ml)、1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩 (329 mg)、水 (0.025 ml) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (121 mg, 92.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32-2.37 (7H, m), 2.89-3.00 (3H, m), 3.48-3.52 (6H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.08-8.15 (3H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 431  $[M+H]^+$ , 453  $[M+Na]^+$ .

25 (製造例 377-2) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピ

リジン-2-イル] アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック ア  
シド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミ  
ド (121 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 20% 水酸化パラジウ  
ム炭素 (91.3 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ  
別し、これをテトラヒドロフラン：メタノール=1：1 で洗浄した。ろ液を濃縮し  
、黄色アモルファスとして表記化合物 (113 mg、100%) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 401  $[M+H]^+$ 、423  $[M+Na]^+$ .

(実施例 378) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カ  
ルボキシリック アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノ  
キシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック ア  
シド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (100 mg  
) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、2-フェニルアセチル イソシア  
ネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、2.61 ml) を加え、室温で 11 時間攪拌  
した。反応液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25  
M、1.00 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌  
した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢  
酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富  
士シリシア NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=10：1) で精製した。目  
的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (10 ml) を加え、析出した沈殿  
を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末と  
して表記化合物 (62.3 mg、43.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, m), 3.50  
(6H, m), 3.75 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.8$  Hz),

7.22 (1H, brs), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.44 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.92 (1H, brs), 8.02 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.49 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 544  $[M+H]^+$ .

5 (実施例 379) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-3-{4-[4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

10 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (96 mg) のエタノール (5.0 ml) 溶液に、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (103 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-フェニルアセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25 M、2.80 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液 ; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml)、ヘキサン (25 ml) を加え、析出した沈殿をこれに懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通

15 気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (57.4 mg、42%) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.46 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.69 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz),

25 8.52 (1H, brs), 12.30 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 590  $[M+H]^+$ .

(実施例 380) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチル-3-{4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} ウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (96 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、2.33 ml) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、0.800 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=100：7) で精製した。目的物画分を濃縮した。これを減圧乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (64.5 mg、48%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.62-1.82 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.45 (4H, m), 2.87 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.30-7.43 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.21 (1H, brs), 10.51 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 574 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 381) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (76 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に、(1S)-(+)-10-カ

ンファースルホン酸 (83.9 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M, 2.28 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml) を加え、析出した結晶を懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、通気乾燥し、無色結晶として表記化合物 (32.1 mg, 29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.33 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, m), 3.45-3.52 (6H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.18 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.50 (1H, brs), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 382) 2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (105.6 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (62 mg) のエタノール (2.5 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M, 2.5 ml) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: ヘプタン = 1:



1～4 : 1) により精製し、表題化合物 (70.2 mg、46%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10–1.25 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.80–2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.00–4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.08–7.13 (2H, m), 7.20–7.50 (6H, m), 7.65 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.67–7.71 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.46 (1H, br s), 12.30 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 547 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 383) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (40.0 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (0.25 M、1.60 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、15分間攪拌した。有機層を分取し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル (1 ml) -ヘキサン (1 ml) に懸濁させた。これをろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (18.5 mg、31.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.98 (3H, m),

3.45-3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.07-7.17 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.56 (1H, brs), 10.61 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 580  $[M+H]^+$ .

5 (実施例 384) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (6  
10 9 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (36 mg) を加え、水素雰囲気下 5 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (64 mg  
15 ) を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (30 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25M 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.9  
20 01 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル  
25 ~酢酸エチル:メタノール=9:1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3 ml) を加え

懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (14.0 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05–1.35 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.75 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.84 (2H, m), 3.17 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.03 (2H, m), 6.51 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.05–7.20 (2H, m), 7.20–7.50 (6H, m), 7.54–7.69 (2H, m), 7.91 (1H, br s), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.58 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 384-1) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (60 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3 ml) に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.101 ml) とクロロギ酸フェニル (0.0908 ml) を加えた。反応液を室温に戻し、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (192 mg) とトリエチルアミン (0.235 ml) を加え8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH, 溶出液 ;  
ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧  
濃縮することにより粗精製物の表記化合物 (34 mg) を淡黄色油状物として得た

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.05–1.48  
(2H, m), 1.48–1.65 (1H, m), 1.70–1.85 (2H, m)  
, 2.08 (2H, m), 2.30 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.86 (2H  
, m), 3.19 (4H, m), 4.04 (2H, m), 6.63 (1H, dd,  $J$   
= 2.0, 5.6 Hz), 7.22–7.40 (1H, m), 7.49–7.58 (  
10 1H, m), 7.68–7.74 (1H, m), 8.06–8.18 (3H, m).

(実施例 385) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボ  
キシリック アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ  
] ピリジン-2-イル} アミド

4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド  
15 [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (33 mg) をテト  
ラヒドロフラン (1 ml) とメタノール (1 ml) に溶解させ、10%パラジウム  
炭素 (17 mg) を加え、水素雰囲気下5時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノー  
ルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の4-(アゼチジン-1-イ  
ルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェ  
20 ノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (31 mg) を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ  
リックアシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (3  
1 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25M 2  
-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.982 ml) を加え1  
25 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)

、水（50 ml）、飽和食塩水（50 ml）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH, 溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣に  
 5 ジエチルエーテル（1.5 ml）とヘキサン（3 ml）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（28.0 mg、63.1%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08–1.38 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.75 (2H, m), 2.07 (2H, m),  
 10 ), 2.29 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.84 (2H, m), 3.18 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.05 (2H, m), 6.49 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 7.00–7.10 (2H, m), 7.15–7.48 (6H, m), 7.48–7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, br s), 8.02 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 10  
 15 . 48 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 543  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 385-1) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン（60 mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（3 ml）に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（0.109 ml）とクロロギ酸フェニル（0.0975 ml）を加えた。反応液を室温に戻し、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（200 ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）、水（50 ml）、飽和食塩水（100 ml）で  
 25 順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた

残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、4- (アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (207 mg) とトリエチルアミン (0.254 ml) を加え7時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (70.4 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08–1.29 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.30 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.87 (2H, m), 3.18 (4H, m), 4.05 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.14–7.22 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.27 (2H, m).

(実施例386) 4- (アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4- (アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4- (4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (36.2 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25 M 2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (1.14 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチ  
 ル~酢酸エチル:メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し  
 た。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3 ml) を加え  
 5 懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (23.4 m  
 g、44.0%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08–1.40  
 (2H, m), 1.45–1.62 (1H, m), 1.68–1.78 (2H, m)  
 , 2.10 (2H, m), 2.30 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.89 (2H  
 10 , m), 3.19 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.96–4.12 (2H  
 , m), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 7.00–7.18 (  
 4H, m), 7.20–7.48 (3H, m), 7.48–7.56 (2H, m),  
 7.61 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ )  
 , 8.18 (1H, br s), 10.47 (1H, br s).

15 ESI-MS ( $m/z$ ): 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 387) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1  
-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチ  
ルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カ  
 20 ルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジ  
 ン-2-イル] アミド

(71 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解した後、0.25  
 M 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (2.05 ml) を加  
 え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム  
 25 水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 m  
 l)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (63.0 mg、64.0%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00–2.14 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.40–2.62 (6H, m), 3.21 (4H, m), 3.30–3.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.46–6.60 (1H, m), 7.00–7.20 (3H, m), 7.20–7.50 (5H, m), 7.52–7.70 (2H, m), 7.95 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.59 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 576  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例 387-1) (4-ベンゾイルピペラジーン-1-イル)アセティックアシド エチルエステル

窒素雰囲気下、1-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジーン (5.1 g) をテトラヒドロフラン (300 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、ここにトリエチルアミン (8.25 ml) とベンゾイルクロライド (3.44 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表記化合物 (8.19 g、定量的) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.20–2.85 (4H, m), 3.26 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.19 (2H, m), 7.41 (5



H, m).

(製造例 387-2) 1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) エタノン

(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) アセティック アシド エチルエステル  
5 (8.19 g) にメタノール (300 ml) と水 (50 ml) を加えた後、氷水  
浴冷却下、水酸化リチウム (1.34 g) を加え10分間攪拌した。反応液を室温  
まで昇温させ、24時間攪拌した。1N塩酸 (55.9 ml) を加えた後、反応液  
を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノール (200 ml) を加えた。析出した不  
10 溶物をセライトを通じてろ去した。ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物の  
(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) アセティック アシド (8.6 g) を白色  
固体として得た。

窒素雰囲気下、室温で (4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) アセティック ア  
シド (2 g) にN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加えた後、アゼチジ  
ン 塩酸塩 (1.51 g)、トリエチルアミン (4.49 ml)、1-エチル-3-  
15 (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (3.09 g)、1-ヒ  
ドロキシベンゾトリアゾール (2.18 g) を順次加え、室温で66時間攪拌した。  
。反応液に酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml  
) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、  
20 飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾  
燥した。溶媒を減圧留去することにより、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (F u j i S i l y s i a NH, 溶出液; 酢酸エチル) で精製し  
た。目的物画分を減圧濃縮することにより得られた残渣にジエチルエーテル (10  
ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合  
物 (731.5 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.40-2.80  
25 (6H, m), 3.03 (2H, s), 3.47 (2H, m), 3.83 (2H, m

), 4.06 (2H, m), 4.22 (2H, m), 7.30–7.50 (5H, m).

(製造例 387-3) 1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-4-ベンジルピペラジン

- 5 窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム (405 mg) を氷水浴冷却攪拌下でテトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させた後、1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)エタノン (730 mg) とテトラヒドロフラン (5 ml × 3) を加えた。反応液を 60℃ で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水 (0.4 ml)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 ml)、水 (1.2 ml) を加え、13 時間攪拌した。反応液の不溶物をセライトを通じてろ別し、これを酢酸エチル (100 ml) で洗浄した。溶媒を減圧留去することにより粗生成物の表題化合物 (687 mg) を淡黄色油状物として得た。
- ESI-MS ( $m/z$ ): 260  $[M+H]^+$ .

(製造例 387-4) 1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン三塩酸塩

- 15 1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-4-ベンジルピペラジン (687 mg) をメタノール (30 ml) に溶解させ、ここに 20% 水酸化パラジウム炭素 (372 mg) を加え、水素加圧下 (0.4 MPa) で 10 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液に 4 N 塩酸-酢酸エチル (1.33 ml) を加えて攪拌した。攪拌下、系内を減圧し、過剰の塩酸を留去した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 (736 mg、定量的) を淡褐色油状物として得た。
- ESI-MS ( $m/z$ ): 170  $[M+H]^+$ .

(製造例 387-5) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

- 25 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (60 m

g) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3 ml) に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.101 ml) とクロロギ酸フェニル (0.0908 ml) を加えた。反応液を室温に戻し、25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、1.0 M 1- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン 三塩酸塩-メタノール溶液 (0.819 ml) とトリエチルアミン (0.343 ml) を加え 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物 (114 mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00-2.15 (2H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.43-2.65 (6H, m), 3.13-3.28 (4H, m), 3.40-3.56 (4H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.06-7.42 (2H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 8.04-8.20 (3H, m).

(製造例 387-6) 4- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル]

アミド (114 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) とメタノール (3 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (55 mg) を加え、水素雰囲気下22時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル : エタノール = 9 : 1) で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物 (71 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.08 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.38–2.62 (6H, m), 3.21 (4H, m), 3.40–3.58 (4H, m), 3.74 (2H, m), 6.36–6.59 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.06–7.42 (1H, m), 7.50–7.65 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

(実施例388) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド {4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (36.3 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25M 2-フェニルアセチル イソシアネートヘキサン溶液 (1.1 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH、溶出液 ; 酢酸エチル~酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3.0 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (28.6 mg)

、56.0%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00–2.14 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.56 (2H, m), 3.21 (4H, m), 3.30–3.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.50 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.15–7.50 (7H, m), 7.53 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.90–8.10 (2H, m), 10.49 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 558  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(製造例388-1) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (60mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.109ml) とクロロギ酸フェニル (0.0975ml) を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml)、水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) を加えた後、1.0M 1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン三塩酸塩-メタノール溶液 (0.884ml) とトリエチルアミン (0.261ml) を加え4時間攪拌した。酢酸エチル (50ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30ml)、水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1) により精製した。目

的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物 (122mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.95-2.15$   
 (2H, m), 2.27-2.75 (8H, m), 3.05-3.30 (4H, m)  
 5 , 3.40-3.60 (4H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=1.6, 5.6$   
 Hz), 7.00-7.40 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J=1.6$  Hz)  
 , 8.16 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.20-8.32 (2H, m).

(製造例388-2) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン  
-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2  
 10 -イル]アミド

4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック  
 アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (122  
 mg) をテトラヒドロフラン (3ml) とメタノール (3ml) に溶解させた。1  
 0%パラジウム炭素 (61mg) を加え、水素雰囲気下22時間攪拌した。触媒を  
 15 ろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル  
 : エタノール = 9 : 1) で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗生成  
 物の表題化合物 (70mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 2.08$  (2H, m)  
 20 , 2.35 (2H, m), 2.40-2.62 (6H, m), 3.20 (4H, m)  
 , 3.40-3.56 (4H, m), 3.65 (2H, m), 6.48 (1H, d  
 d,  $J=1.6, 5.6$  Hz), 6.66-6.75 (2H, m), 6.85-6.  
 96 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.99 (1H  
 , d,  $J=5.6$  Hz).

(実施例389) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1  
 25 -カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル

）アセチル} ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-〔2-(アゼチジン-1-イル) エチル〕ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (32.4 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル・イソシアネート-酢酸エチル溶液 (0.98 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (9.2 mg、19.6%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00–2.14 (2H, m), 2.32–2.41 (2H, m), 2.42–2.52 (4H, m), 2.52–2.64 (2H, m), 3.22 (4H, m), 3.34–3.60 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.95–7.16 (5H, m), 7.16–7.40 (2H, m), 7.45–7.57 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.06 (1H, m), 10.45 (1H, br s).  
ESI-MS. ( $m/z$ ): 576  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例390) 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ

リック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (50 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解した後、0.25 M 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (1.51 ml) を加え、17 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (1.5 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (45.7 mg、63.1%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08–1.35 (2H, m), 1.50–1.70 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.47 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.06 (2H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=1.6, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.04–7.20 (5H, m), 7.20–7.38 (2H, m), 7.40–7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, m), 10.46 (1H, br s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(実施例 39.1) 3-(6-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア  
3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]



] ウレア (68.0 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に、(1S) - (+)  
 -10-カンファースルホン酸 (70.2 mg) を加え、室温で10分間攪拌した。  
 。ここに、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート-トルエン  
 溶液 (0.25 M、1.91 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を  
 5 酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) に分配した。  
 。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エ  
 チル~酢酸エチル: メタノール=25:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。  
 残渣にジエチルエーテル (2 ml)、ヘキサン (2 ml) を加え、析出した沈殿を  
 10 ろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合  
 物 (10.9 mg、11.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.67-1.99 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.84 (2H, m),  
 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, m), 3.67 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.12  
 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.24  
 15 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, br), 12.39 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 625 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例392) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボ  
キシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ  
フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

20 窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ  
 リック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-  
 4-イル] アミド (111 mg) をエタノール (3 ml) に溶解した後、(S) -  
 (+) -10-カンファースルホン酸 (65 mg) を加え5分間攪拌した。反応液  
 に0.25 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート-ト  
 25 ルエン溶液 (1.66 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 m  
 l) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4 ml) とヘキサン (4 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (81.5 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10-1.38 (2H, m), 1.40-1.75 (1H, m), 1.82 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.12-7.42 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>.

(製造例 392-1) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (200 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.335 ml) とクロロギ酸フェニル (0.300 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (600 mg) とトリエチルアミン (0.781 ml) を加えて 7 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した

有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILY SIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (340 mg) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 431  $[M+H]^+$ .

(製造例 392-2) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (340 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) とメタノール (8 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (170 mg) を加えて水素雰囲気下13時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物 (221 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05-1.40 (2H, m), 1.45-1.70 (1H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.59 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.89 (2H, m), 3.20 (4H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, m), 6.44 (1H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 6.97 (1H, m), 7.31 (1H, brs), 7.55 (1H, m), 8.36 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 401  $[M+H]^+$ .

(実施例 393) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4

5      -イル] アミド (110 mg) をエタノール (3 ml) に溶解した後、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (64 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.25 M フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (1.65 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4 ml) とヘキサン (4 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (76.1 mg) を白色粉末として得た。

15      <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10-1.40 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.10-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.44 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>.

20      (実施例394) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

25      窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (143 mg) をエタノール (4 ml) に溶解した後、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (131 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.25 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (2.25 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4 ml) とヘキサン (4 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (74.0 mg, 34.2%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.05-1.35 (2H, m), 1.40-1.70 (1H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.23 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.00-7.16 (4H, m), 7.18 (1H, m), 7.19-7.40 (2H, m), 7.55-7.75 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.50 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 395) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (127 mg) をエタノール (3 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (148 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25 M フェニルアセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (1.91 ml) を加え 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー (FUJII SILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: エタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (104.1 mg, 56.8%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.08-1.45 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.76 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.22 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.04 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.52 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 396) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (31 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (47 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25 M 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.448 ml) を加え 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJII SILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: エタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (104.1 mg, 56.8%) を白色粉末として得た。

ール＝95：5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣をLC-MSにて精製した。精製後のフラクションを濃縮した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30ml）と酢酸エチル（50ml）で分配した。有機層を飽和食塩水（30ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物（0.9mg）を無色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 611  $[M+H]^+$ .

（製造例396-1） 4-〔2-（アゼチジン-1-イル）エチル〕ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、6-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）ピリミジン-4-イルアミン（60mg）をテトラヒドロフラン（3ml）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（0.100ml）とクロロギ酸フェニル（0.0903ml）を加えた。反応液を室温まで昇温させ20分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30ml）で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30ml）、水（30ml）、飽和食塩水（30ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド（3ml）を加えた後、1-〔2-（アゼチジン-1-イル）エチル〕ピペラジン 三塩酸塩（214mg）とトリエチルアミン（0.234ml）を加えて6時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50ml）と飽和塩化アンモニウム水溶液（30ml）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（30ml）、水（30ml）、飽和食塩水（30ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH, 溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（110mg）を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 446  $[M+H]^+$ .

(製造例 396-2) 4-[2-(アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

5 4-[2-(アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック  
アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]  
アミド (110 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) とメタノール (3 ml) に  
溶解させ、10%パラジウム炭素 (53 mg) を加え、水素雰囲気下 16.5 時間  
10 攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶  
出液; 酢酸エチル: エタノール = 95:5 ~ 90:10) で精製した。目的物画分  
を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (32.4 mg) を黄色油状物と  
して得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.14 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.51 (4H, m),  
15 2.55-2.80 (2H, m), 3.32 (4H, m), 3.53 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, m),  
6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 6.90-7.02 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, m),  
8.36 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 438  $[M+\text{Na}]^+$ .

(実施例 397) 4-[2-(アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック  
アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (60 mg) をエタノール (1.5 ml) に溶解した後、  
25 (S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (101 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25 M フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液



(0.87 ml) を加え 13 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: エタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (2 ml) とヘキサン (2 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (37.2 mg, 43.4%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.14 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.62 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.48 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>.

(実施例 398) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]

アミド (63 mg) をエタノール (1.5 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (111 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25 M 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.954 ml) を加え 13.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:8~酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)とヘキサン(2ml)を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(34.1mg, 36.2%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.15 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.63 (2H, m), 3.33 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, brs), 7.23-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.52 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).  
ESI-MS (m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [薬理試験例]

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果(肝細胞増殖因子受容体阻害活性、抗腫瘍活性、血管新生阻害活性および癌転移抑制活性)は、以下の方法に従い評価した。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号または用語の一覧を下記に示す。

#### <略号一覧>

HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)

DNA (Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)  
human placenta (ヒト胎盤)

PCR (Polymerase chain reaction)

VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体2)

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体1)

PDGFR $\beta$  (Platelet derived growth factor receptor  $\beta$ 、血小板由来増殖因子受容体 $\beta$ )

EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)

5 FBS (Fetal bovine serum、ウシ胎児血清)

PBS (Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス(緩衝液))

10 PMSF (Phenylmethylsulfonyl fluoride、フェニルメチルスルホニルフルオリド)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

EGTA (O, O-Bis (2-aminoethyleneglycol) -N, N, N', N' -Tetraacetic acid、グリコールエーテルジアミン四酢酸)

15 SDS (Sodium Dodecylsulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)

20 HEPES (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]、ヘペス(緩衝液))

ATP (Adenosine 5' -Triphosphate、アデノシン5'-三リン酸)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)

25 HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)

HRP (Horse radish peroxidase、ホースラディッシュ  
ペルオキシダーゼ)

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay、酵素免疫抗体法)

5 HGF (Hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子)  
HBSS (Hank's Balanced Salt Solution、ハン  
クス平衡塩)

M T T (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium  
bromide;Thiazolyl blue)

10 EGM-2 (Endothelial Cell Growth Medium-  
2)

#### 薬理試験例1：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用

##### 1. 受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液 の調製

15 HGF R (Genbank 取得番号 J02958) の細胞質ドメインは、リジン  
974 から始まり、かつ終止コドンを含む1.3 kb のDNAフラグメントであり  
、Park ら (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84 (18  
)、6379-6383、1987) により記載されている。このDNAフラグメ  
ントを、human placental cDNA library (クロンテ  
20 ック社より購入) から、2種類のプライマー (配列番号1: 5' -CCGGCCG  
GATCCAAAAGAGAAAGCAAATTAAA-3' および配列番号2  
: 5' -TTAATTCTGCAGCTATGATGTCTCCCAGAAGGA  
-3'、インビトロジェン社より購入) によりPCR法 (TaKaRa Ex T  
aq<sup>TM</sup> Kit、TaKaRaより購入) を用いて単離した。このDNAフラグ  
25 メントをバキュロウイルストランスプレースベクター (pFastBac<sup>TM</sup>-H  
T (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングし、組み換え構築物を得た

。これを昆虫細胞 (*Spodoptera frugiperda* 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、HGFR組み換えバキュロウイルス溶液を調製した (組み換えバキュロウイルスの調製は、標準テキスト (Bac-to-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社) に見出される)。他の受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組み換えバキュロウイルス溶液は、上記の方法においてHGFRの代わりに、リジン791から開始する細胞質フラグメント (VEGFR2、Genbank取得番号L04947)、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank取得番号X52833) またはリジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR $\beta$ 、Genbank取得番号M21616) を用いて調製した。なお、EGFRはSigma社 (製品番号E-2645) より購入した。

## 2. 受容体型チロシンキナーゼの発現および精製

2% FBSを含むSF-900II 培地 (インビトロジェン社より購入) に懸濁したSf9細胞 ( $3 \times 10^8$  個) に、上述したHGFR組み換えバキュロウイルス溶液 (4 ml) を加えて、27°Cで48時間振蕩培養した。このHGFR組み換えバキュロウイルス感染細胞を4°Cにて1000 rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を80 mlの氷冷したPBSに懸濁し、4°Cにて1000 rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を40 mlの氷冷したLysis Buffer (50 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、1 mM PMSF、1% (v/v) NP-40) に懸濁した。この懸濁液を4°Cにて12000 rpmで30分間遠心して、上清を得た。

この上清を30 mlのBuffer A (20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、500 mM KCl、20 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) で平衡化したNi-NTAアガロースカラム (3 ml、キアゲン社より購入) に加えた。このカラムを30 mlのBu

5 f f e r A、6 m l の B u f f e r B (20 m M T r i s - H C l (p H 8 . 5)、5 m M 2-メルカプトエタノール、1 M K C l、10 % (v / v) グリセロール)、6 m l の B u f f e r A で順次洗浄した。次いで、これに、6 m l の B u f f e r C (20 m M T r i s - H C l (p H 8 . 5)、5 m M 2-メルカプトエタノール、100 m M K C l、100 m M イミダゾール、10 % (v / v) グリセロール) を加えて溶出液を得た。この溶出液を透析膜 (S p e c t r u m L a b o r a t o r i e s 社より購入) に入れ、1 リットルの透析バッファー (20 m M T r i s - H C l (p H 7 . 5)、10 % (v / v) グリセロール、1 m M ジチオスレイトール、0 . 1 m M  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、0 . 1 m M E G T A) で4℃にて一晩中透析した後、使用するまで-80℃に保存した。透析後の溶出液の一部をSDS電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約60 k D a に検出されるリコンビナント蛋白質 (H i s 6 - H G F R、N 末にヒスチジン6個を融合させたH G F R の細胞質ドメイン) を、B S A (S i g m a 社より購入) を標準物質として蛋白を定量した。V E G F R 2 の細胞質ドメイン、F G F R 1 の細胞質ドメインまたはP D G F R  $\beta$  の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、N 末にヒスチジン6個を融合させたそれぞれのリコンビナント蛋白質 (H i s 6 - V E G F R 2、H i s 6 - F G F R 1 またはH i s 6 - P D G F R  $\beta$ ) を得た。

### 3. H G F R チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

20 96 ウェル丸底プレート (N U N C 社より購入、製品番号163320) の各ウェルに、10  $\mu$  l のキナーゼ反応液 (200 m M H e p e s (p H 7 . 4)、80 m M  $\text{MgCl}_2$ 、16 m M  $\text{MnCl}_2$ 、2 m M  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ )、250 n g のビオチン結合ポリ (G l u 4 : T y r 1) (b i o t i n - p o l y (G T)、日本シェーリング社より購入) (蒸留水で15倍希釈したものを6  $\mu$  l)、30 n g のH i s 6 - H G F R (0 . 4 % B S A 溶液で60倍希釈したものを10  $\mu$  l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0 . 1 % B S A で100倍希釈し

たものを4  $\mu$ l)を加えて、全量を30  $\mu$ lにした。そこに、蒸留水で希釈した4  $\mu$ M ATP (Sigma社より購入)を10  $\mu$ l加えて、30℃で10分間インキュベーションした後、10  $\mu$ lの500mM EDTA (pH8.0) (和光純薬工業より購入)を加えてキナーゼ反応溶液を得た。

- 5        チロシンリン酸化biotin-poly (GT) の検出は、Homogeneous Time-Resolved Fluorescence (HTRF) 法を用いた (Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、20  $\mu$ lの上記キナーゼ反応溶液および30  $\mu$ lの希釈溶液 (50mM HEPES (pH7.4)、20mM MgCl<sub>2</sub>、4mM MnCl<sub>2</sub>、0.5mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、0.1%BSA、100mM EDTA)を
- 10        96ウェル黒色ハーフプレート (COSTAR社より購入、製品番号3694) の各ウェルに加えた。各ウェルにユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K)-PY20、日本シェーリング社より購入) 7.5ng (20mM HEPES (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSAで25
- 15        0倍希釈したものを25  $\mu$ l)およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、日本シェーリング社より購入) 250ng (20mM HEPES (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSAで62.5倍希釈したものを25  $\mu$ l)を加えて、直ちにディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカード社製)で、各ウェルの励起波長337nmで照射した時の6
- 20        65nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、日本シェーリング社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F%値を用いて算出した。すなわち、被験物質を加えず His6-HGFRを加えたウェルのdelta F%値を100%、被験物質およびHis6-HGFRを加えていないウェルのdelta F%値を0%として、被
- 25        験物質を加えた各ウェルのdelta F%値の比率 (%) を求めた。この比率 (%) によりHGFRキナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度 (IC

50) を算出し、表 1 に示した。

表 1

実施例番号	IC50 (μM)	実施例番号	IC50 (μM)	実施例番号	IC50 (μM)
3	0.071	85	0.096	290	0.13
4	0.03	86	0.055	301	0.028
6	0.06	89	0.038	309	0.054
7	0.018	92	0.078	311	0.048
8	0.083	93	0.093	312	0.048
9	0.053	100	0.2	314	0.031
11	0.088	170	0.066	322	0.043
13	0.11	172	0.064	326	0.13
15	<0.03	174	0.074	327	0.075
16	0.056	178	0.063	329	0.064
17	0.064	179	0.025	330	0.05
22	0.11	180	0.038	331	0.084
24	0.054	181	0.041	334	0.12
28	0.075	182	0.07	335	0.11
38	0.026	183	0.16	337	0.15
39	0.05	184	0.13	339	0.13
43	0.083	185	0.047	340	0.077
44	0.045	188	0.13	341	0.1
45	0.091	189	0.11	342	0.059
46	0.045	190	0.06	343	0.12
47	0.1	191	0.057	344	0.11
48	0.056	192	0.04	345	0.12
49	0.21	193	0.052	346	0.1
50	0.19	194	0.062	347	0.062
51	0.018	195	0.057	349	0.087
52	0.073	196	0.057	353	0.18
54	0.043	201	0.05	354	0.16
56	0.056	208	0.05	362	0.13
57	0.048	209	0.065	364	0.097
59	0.1	219	0.042	373	0.077
60	0.049	221	0.17	376	0.065
61	<0.03	223	0.058	377	0.068
64	0.059	224	0.088	381	0.083
65	0.087	225	0.079	383	0.094
67	0.067	245	0.081	387	0.12
71	0.025	246	0.079	389	0.13
74	0.033	250	0.068	390	0.12
75	0.054	254	0.083	391	0.083
76	0.1	258	0.1	392	0.055
77	0.013	261	0.1	393	0.056
78	0.13	281	0.028	394	0.045
82	0.066	285	0.051	395	0.047
83	0.082	288	0.016	397	0.055
84	0.012	289	0.067	398	0.047

#### 4. HGFR以外の受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

- 5 VEGFR2、FGFR1またはEGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、HGFRの代わりに、それぞれHis6-VEGFR2を15ng、His



6-FGFR1を15 ngまたはEGFRを23 ng用いて、上述したHGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用と同様の方法で測定した。

一方、PDGFR $\beta$ チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、50 ngのHis 6-PDGFR $\beta$ を用いて、上述した方法でキナーゼ反応液を得た後、以下の方法でチロシンリン酸化biotin-poly (GT)を検出して評価した。

96-well streptavidin-coated plate (PIERCE社より購入、製品番号15129)の各ウェルに、34  $\mu$ lのキナーゼ反応液および16  $\mu$ lの希釈溶液を加えて、室温で30分間インキュベーションした。その後、各ウェルを150  $\mu$ lの洗浄液(20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、0.1% BSA)で3回洗浄し、抗phosphotyrosine (PY20)-HRP conjugate (Transduction Laboratories社より購入、製造番号P-11625) 70  $\mu$ l (20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、1% BSAで2000倍に希釈)を加えて、室温で1時間インキュベーションした。その後、各ウェルを150  $\mu$ lの洗浄液で3回洗浄して、100  $\mu$ lのTMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造番号50-5077-03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに100  $\mu$ lの1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP-500 (コロナ電気社製)により450 nmの吸光度を測定した。被験物質を加えずHis 6-PDGFR $\beta$ を加えたウェルの吸光度を100%、被験物質およびHis 6-PDGFR $\beta$ を加えていないウェルの吸光度を0%として、被験物質を加えた各ウェルの吸光度率(%)を求めた。この吸光度率(%)によりPDGFR $\beta$ キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度(IC<sub>50</sub>)を算出した。

薬理試験例2：ヒト胃癌細胞(MKN-45)に対する増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、1% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 ( $1 \times 10^4$  個/ml) を細胞培養用 96 ウェルプレート (NUNC 社より購入、製品番号 167008) に 0.1 ml/well 加え、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で一晚培養した。

5 培養後、各ウェルに 1% FBS を含む RPMI 1640 培地で希釈した被検物質を 0.1 ml 加えて、更に 5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で 3 日間培養した。培養後、各ウェルに Cell Counting Kit-8 (DOJIN DO 社より購入、製品番号 343-07623) を 10  $\mu$ l 加え、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で約 1.5 時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を 450 nm、対照波長を 660 nm とし、各ウェルの吸光度をプレートリーダー MTP-500 (コロナ電気社製) を用いて測定した。被検物質を加えていないウェルの吸光度に対する被検物質を加えた各ウェルの吸光度の比率 (%) を求め、この比率から細胞増殖を 50% 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、表 2 に示した。

表 2

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	0.04	45	0.14
9	0.033	48	0.057
11	0.18	50	0.16
13	0.023	52	0.063
15	0.048	56	0.14
17	0.57	77	0.11
22	0.033	82	0.12
24	0.18	85	0.63
28	0.0058	89	0.086
43	0.035	92	0.57
44	0.064		

### 薬理試験例 3.: ELISA 法を用いる HGFR 自己リン酸化阻害作用

#### 1. 細胞抽出液の調製

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、1% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 ( $1 \times 10^5$  個/ml) を細胞培養用 96 ウェルプレート (NUNC 社より購入、製品番号 167008) に 0.

1 ml/well 加え、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で一晩培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、0.05 ml の 1% FBS を含む RPMI 1640 培地を加えた。そこに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質 (1% FBS を含む RPMI 1640 培地で希釈) を 0.05 ml 加えて、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で 1 時間培養した。各ウェルから上清を取り除き、各ウェルを PBS 150 μl で洗浄し、そこへ可溶化緩衝液 (50 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、10% (v/v) グリセロール、1% Triton X-100、1.5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA (pH 8.0)、100 mM NaF、1 mM PMSF、10 μg/ml Aprotinin、50 μg/ml Leupeptin、1 μg/ml Pepstatin A、1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>) を 100 μl 加えた。このプレートを 4℃ で 1 時間振蕩して、細胞抽出液を調製した。

### 2. 抗phospho-tyrosine抗体固相化プレートの作製

ELISA 用 96 ウェルプレート (COSTAR 社より購入、製品番号 3369) に 50 μg/ml の抗phospho-tyrosine抗体 (PY20、Transduction Laboratory 社より購入、製品番号 P-11120) を含む 60 mM bicarbonate buffer (pH 9.6) を 50 μl 加えた。このプレートを 4℃ で一晩インキュベーションした。

### 3. HGFR自己リン酸化阻害作用の測定

2. で調製したプレートの各ウェルを 200 μl の PBS で 3 回洗浄し、そこに 150 μl の 3% BSA/PBS を加えて室温で 2 時間インキュベーションした。各ウェルを 200 μl の PBS で 3 回洗浄して、そこに上述した細胞抽出液を 50 μl 加えて、4℃ で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、各ウェルを 250 μl の洗浄液 (0.1% BSA、20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20) で 3 回洗浄し、反応液 (1% BSA、20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、13

7mM NaCl、0.05% Tween-20)で2000倍希釈した抗HGF  
FR抗体(h-Met(C-12)、Santa Cruzより購入、製品番号s  
c-10)を70 $\mu$ l加えた。これを室温で1時間インキュベーションして、25  
0 $\mu$ lの洗浄液で3回洗浄した後、反応液で2000倍希釈したペルオキシダーゼ  
5 標識抗ウサギIg抗体(Cell signaling社より購入、製品番号70  
74)を70 $\mu$ l加えた。さらに、それを室温で1時間インキュベーションして、  
各ウェルを250 $\mu$ lの洗浄液で3回洗浄した後、70 $\mu$ lのTMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造  
番号50-5077-03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション  
10 後、各ウェルに70 $\mu$ lの1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP  
-500 (コロナ電気社製)で450nmの吸光度を測定した。被検物質を添加し  
ていない細胞抽出液を加えたウェルの吸光度を100%のHGF自己リン酸化  
活性、50 $\mu$ lの可溶化緩衝液を添加したウェルの吸光度を0%のHGF自己リ  
ン酸化活性として、各ウェルのHGF自己リン酸化活性(%)を求めた。被検物  
15 質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるHGF自己リン酸化活性(  
%)を求め、被検物質のHGF自己リン酸化活性を50%阻害するのに必要な被  
検物質の濃度(IC<sub>50</sub>)を求め、表3に示した。

表3

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	0.02	45	0.35
9	0.02	48	0.26
11	0.043	50	0.28
13	0.0068	52	0.34
15	0.013	56	0.13
17	0.12	77	0.11
22	<0.03	82	0.088
24	0.069	85	0.59
28	0.019	89	0.049
43	0.059	92	0.54
44	0.35		

#### 薬理試験例4：ヒト膀胱癌細胞(SUIT-2)に対する遊走阻害作用

ヒト膀胱癌細胞 (SUIT-2) を 1% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁し、細胞懸濁液 ( $8 \times 10^5$  個/ml) を調製した。Transwell (COSTAR 社より購入、製造番号 3422) の下層に 600  $\mu$ l の 1% FBS を含む RPMI 1640 培地を加えた。その上層に上述した 50  $\mu$ l の細胞懸濁液および 25  $\mu$ l のジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質 (1% FBS を含む RPMI 1640 培地で希釈) を加えて 5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37°C) で 1 時間培養した。培養後、各 Transwell の上層に 1% FBS を含む RPMI 1640 培地で 280 ng/ml に希釈したヒト組換え型肝細胞増殖因子 (HGF、和光純薬工業より購入、製品番号 22949) を 25  $\mu$ l 加えて、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37°C) で 24 時間培養した。下層の各ウェルに接着した細胞数を位相差顕微鏡 (200 倍率) で 5 視野計測し、その接着細胞数の平均を算出した。被検物質を加えず HGF を加えたウェルの接着細胞数の平均を 100% の細胞遊走活性、被検物質および HGF を加えていないウェルの接着細胞数の平均を 0% の細胞遊走活性として各ウェルの細胞遊走活性率 (%) を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞遊走活性率 (%) を求め、被検物質の細胞遊走活性を 50% 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、表 4 に示した。

表 4

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	0.05
13	0.0032
56	0.038

#### 薬理試験例 5: ヒト胃癌細胞 (MKN-45) に対する腫瘍増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、HBSS (GIBCO BRL 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 ( $5 \times 10^7$  個/ml) を 7 週齢の雌 BALB/c (nu/nu) マウスの右脇腹皮下部に 0.1 ml の容量で移植した。マウスの MKN-45 細胞移植部の腫瘍体積が 100-200 mm<sup>3</sup> になった時点で、各群の腫

瘍体積の平均が均一になるようにマウスの群分けを行い、0.5%メチルセルロース、塩酸—ブドウ糖混合溶液（0.1N塩酸：5%ブドウ糖溶液＝1：9）、またはジメチルスルホキシド—Tween—ブドウ糖混合溶液（ジメチルスルホキシド：Tween 80：5%ブドウ糖溶液（被験物質と等モルの塩酸を含んでいる）＝7：13：80）に懸濁した被験物質を1日2回連日マウスに経口投与した。被験物質の投与を開始してから5日目に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を計測し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$  で計算した。なお、コントロール群（溶媒投与群）は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。コントロール群の腫瘍体積に対する被験物質投与群の腫瘍体積の割合を被験物質の腫瘍増殖率（%）とし、表5に示した。

表 5

実施例番号	投与量 (mg/kg/回)	腫瘍増殖率 (%)
3	30	69
3	100	37
13	10	68
13	30	47
13	100	26

薬理試験例6：肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞の sandwich tube formation（管腔形成）に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUV EC）は報告されている方法（新生化学実験講座“細胞培養技術”、p. 197－202）に従って単離し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）においてEGM－2培地（クロネティクス社より購入）を用い、コンフルエントになるまで培養した。

Collagen：5xRPMI 1640：再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチンより購入）の7：2：1の氷冷混合液を、24ウェルプレートの各ウェルに0.4ml加えた。それを5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で40分間インキュベーションしてゲル化させた後、各ウェルに10ng/ml EGFを加えた内皮細胞培養用無血清培地（SFM、GIBCO RBL社より購入）で希釈したH

UVECの細胞懸濁液を1ml（細胞数は使用するHUVECのロットによって多少異なるが、 $1 \sim 1.2 \times 10^5$ 個の細胞を用いた）加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。各ウェルの上清を取り除き、そこにcollagen: 5xRPMI 1640: 再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチン社より購入）の7:2:1の氷冷混合液を0.4mlずつ重層し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で4時間インキュベーションして各ウェルをゲル化させた。上層に血管新生因子である30ng/ml HGF（R&D社より購入）と希釈した被検物質を含むSFMの溶液を1.5ml加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの上清を取り除き、そこにPBSに溶解した3.3mg/ml MTT（Sigma社より購入）溶液を0.4ml加えて、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で約2時間培養した。各ウェルのcollagenゲル内に形成された管腔（tube）をMTTにより染色し、その管腔像をコンピューター（マッキントッシュ）に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「血管新生定量ソフトウェア」（クラブウ社より購入）により求めた。被検物質を加えていないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を加えたウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50%阻害するのに必要な濃度（IC<sub>50</sub>）を求め、表6に示した。

表6

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
13	0.13

#### 薬理試験例7: 肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞増殖に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）は報告されている方法（新生化学実験講座“細胞培養技術”、p. 197-202）に従って単離し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）においてEGM-2培地（クロネティクス社より購入）を用い、コンフルエントになるまで培養した。

HUVECを、2% FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地（SFM、ギブコ社より購入）に懸濁した。その細胞懸濁液（ $2 \times 10^4$ 個/ml）を細胞培養用96ウェルプレート（NUNC社より購入、製品番号167008）に0.1 ml/well加え、5% CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。培養後、各ウェルに50 μlの2% FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で希釈した被検物質および50 μlの2% FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で120 ng/mlに希釈したHGF（R&D社より購入）を加えて、5% CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目に10 μlのCell Counting Kit-8（DOJINDO社より購入、製品番号343-07623）を10 μl各ウェルに加え、そのプレートを5% CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で約2時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を450 nm、対照波長を660 nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-500（コロナ電気社製）を用いて測定した。被検物質を加えずにHGFを加えたウェルの吸光度を100%の細胞増殖活性、被検物質およびHGFを加えていないウェルの吸光度を0%の細胞増殖活性として、各ウェルの細胞増殖活性率（%）を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞増殖活性率（%）を求め、被検物質の細胞増殖活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度（IC<sub>50</sub>）を求め、表7に示した。

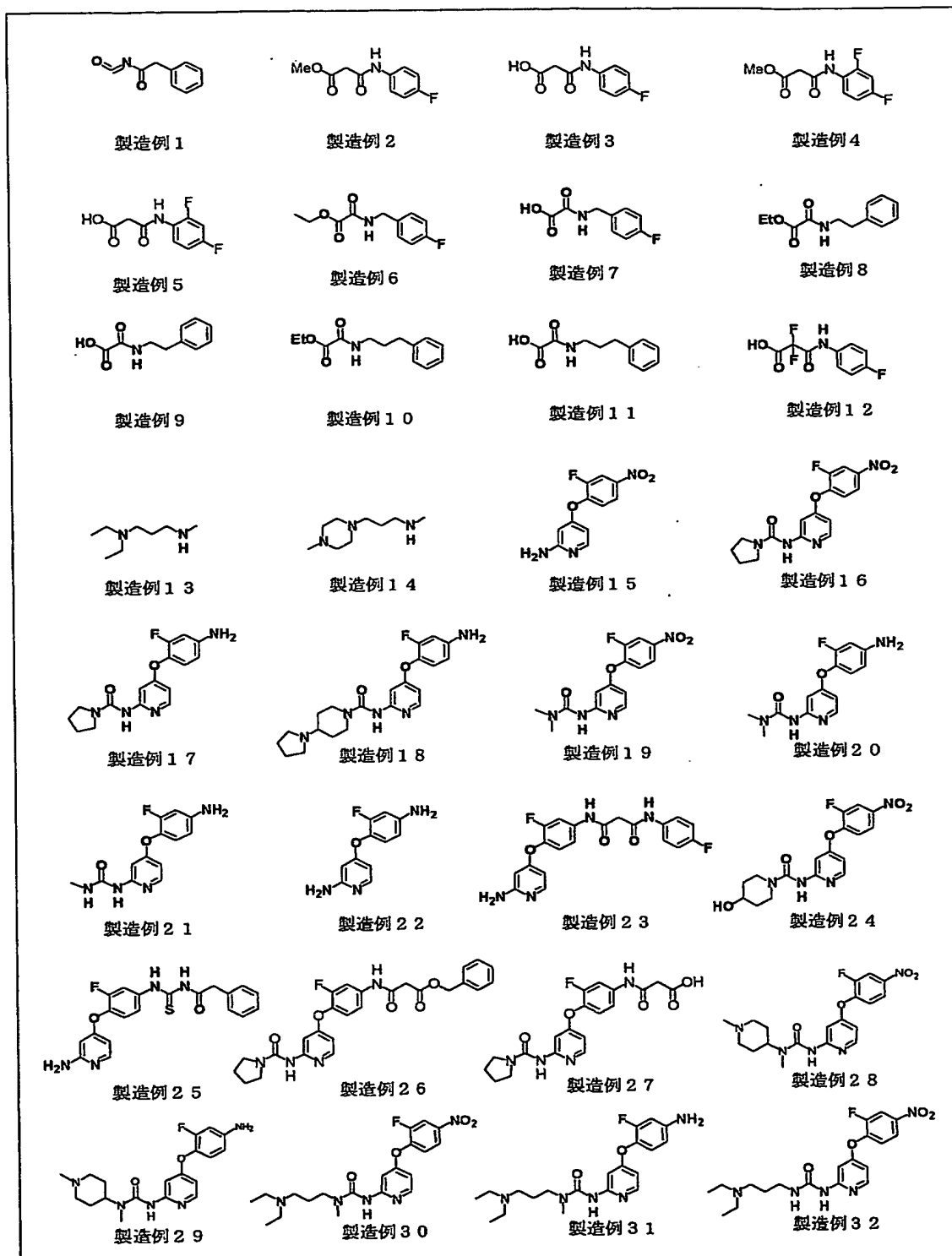
表7

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
3	0.19
13	0.073

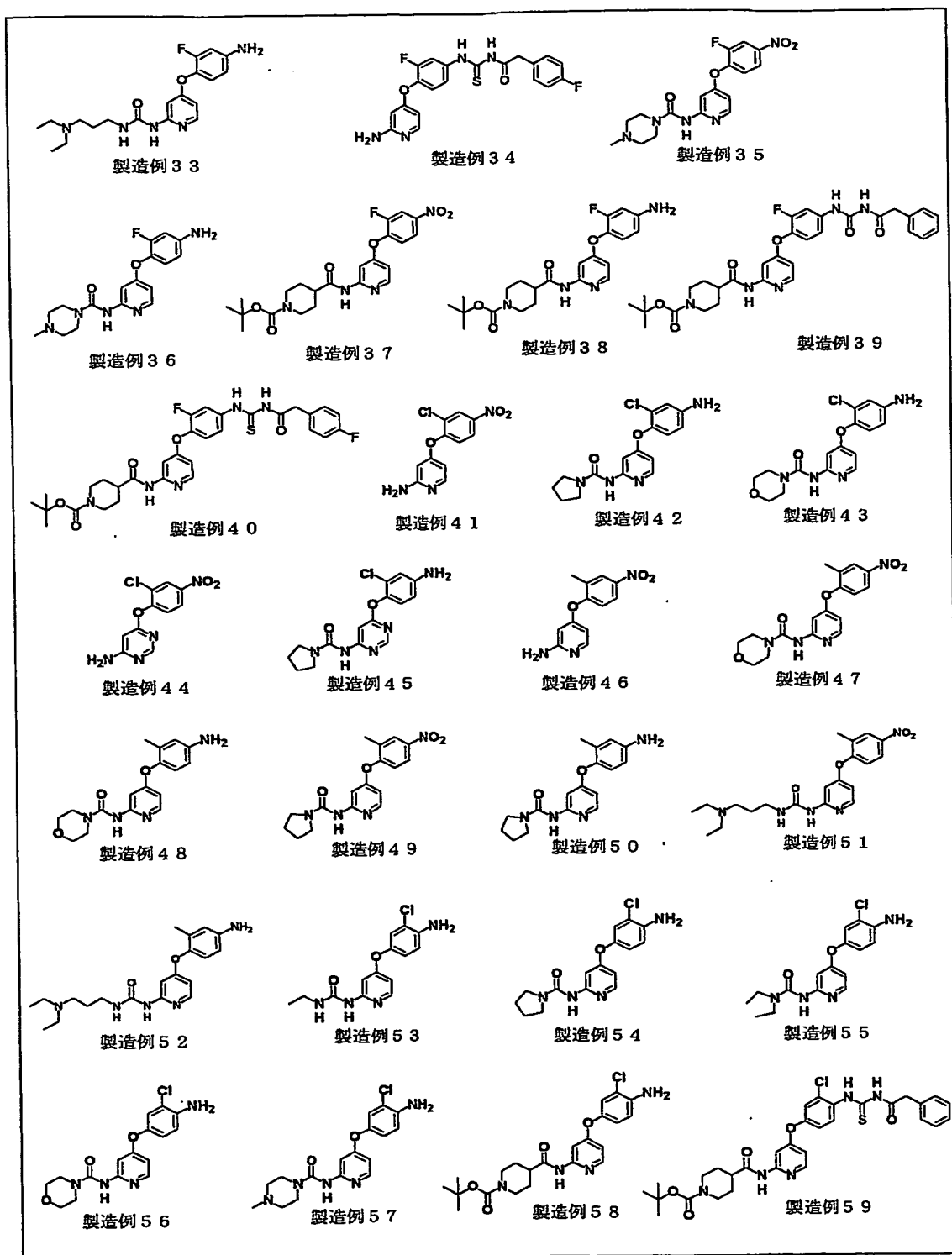
以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を、以下の表8～表45に示す。



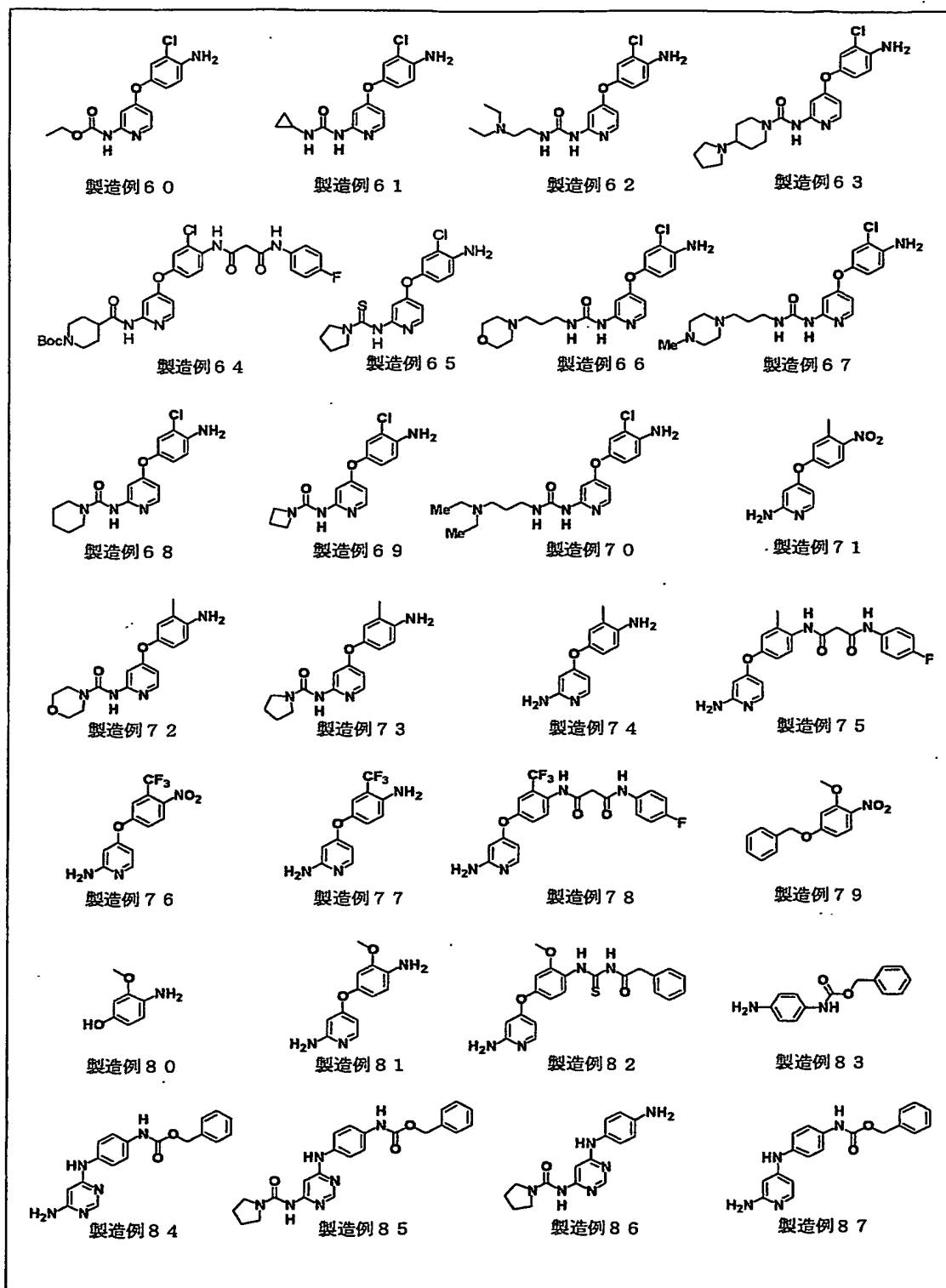
表 8



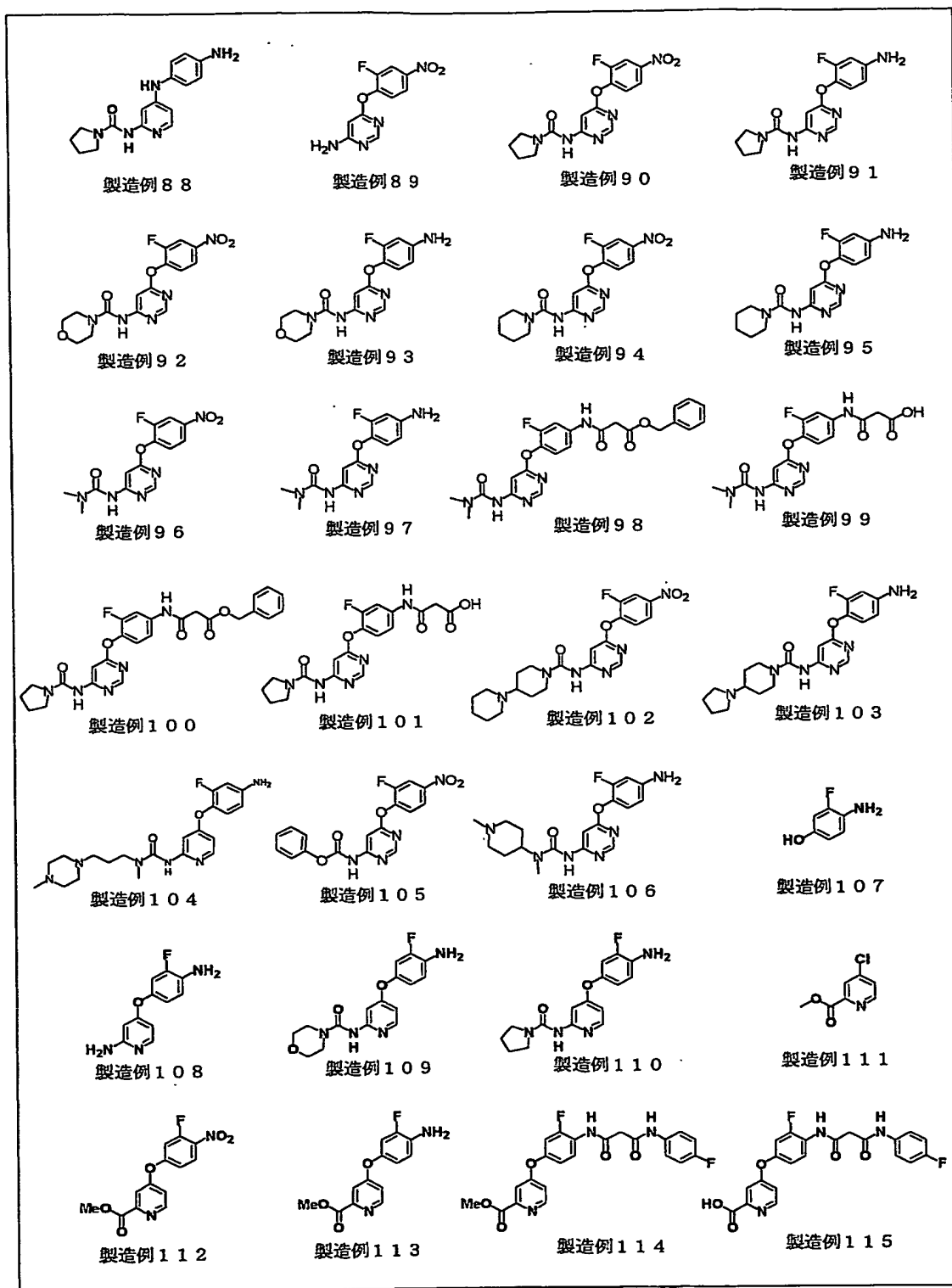
【表 9】



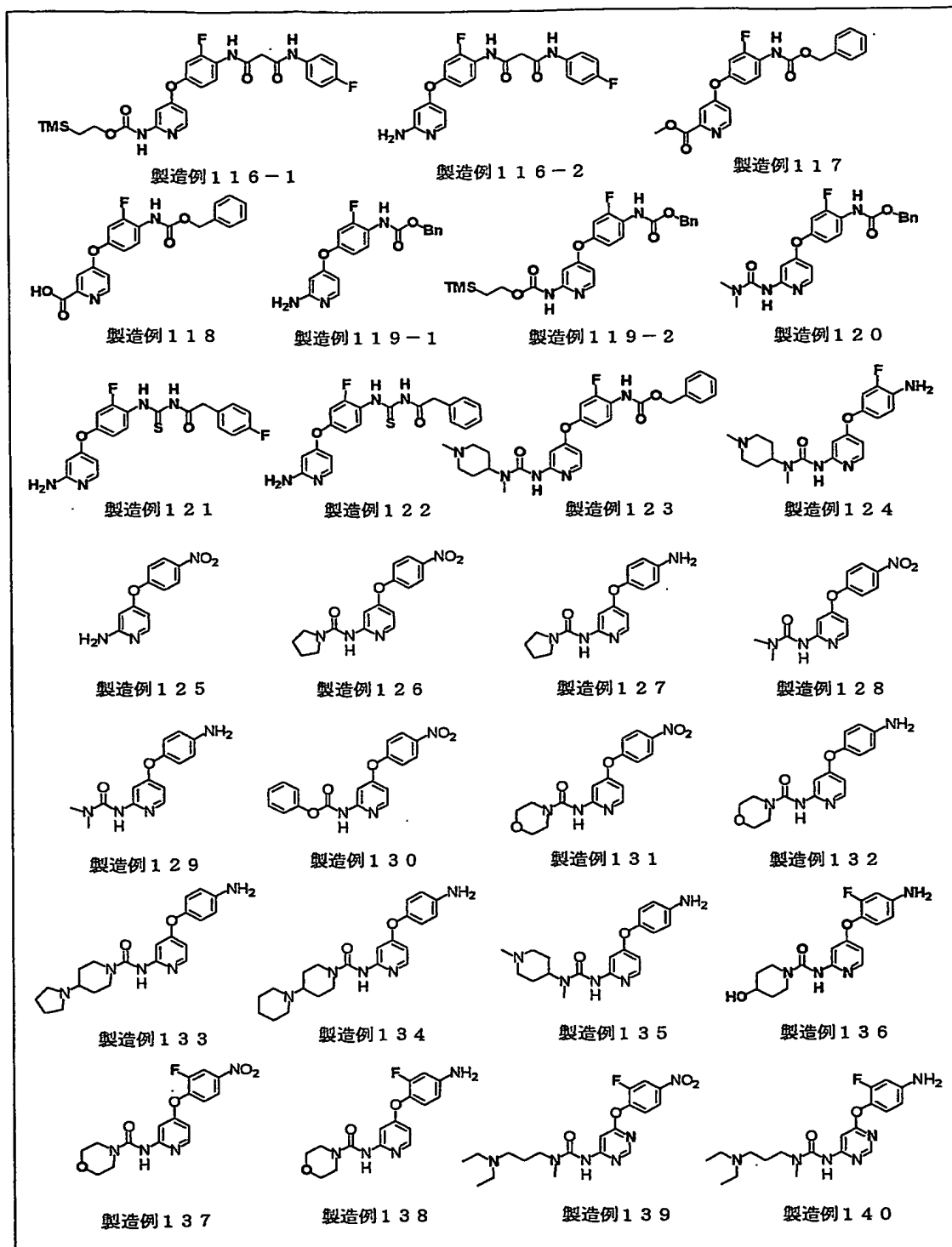
【表 10】



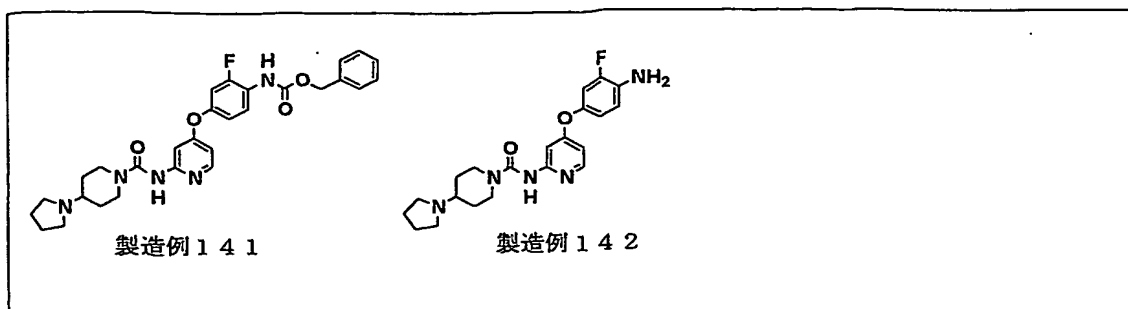
【表 1 1】



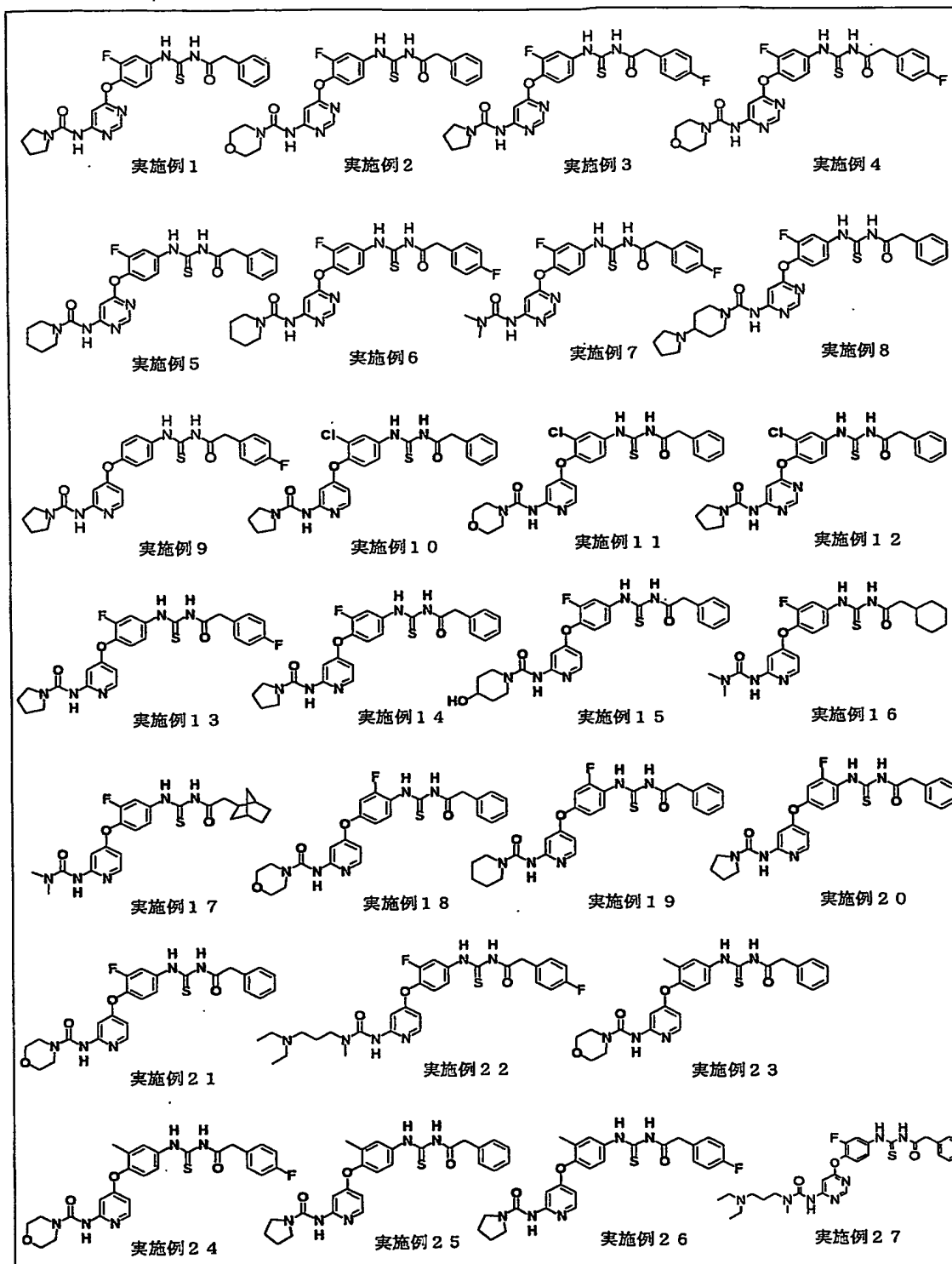
【表 1 2】



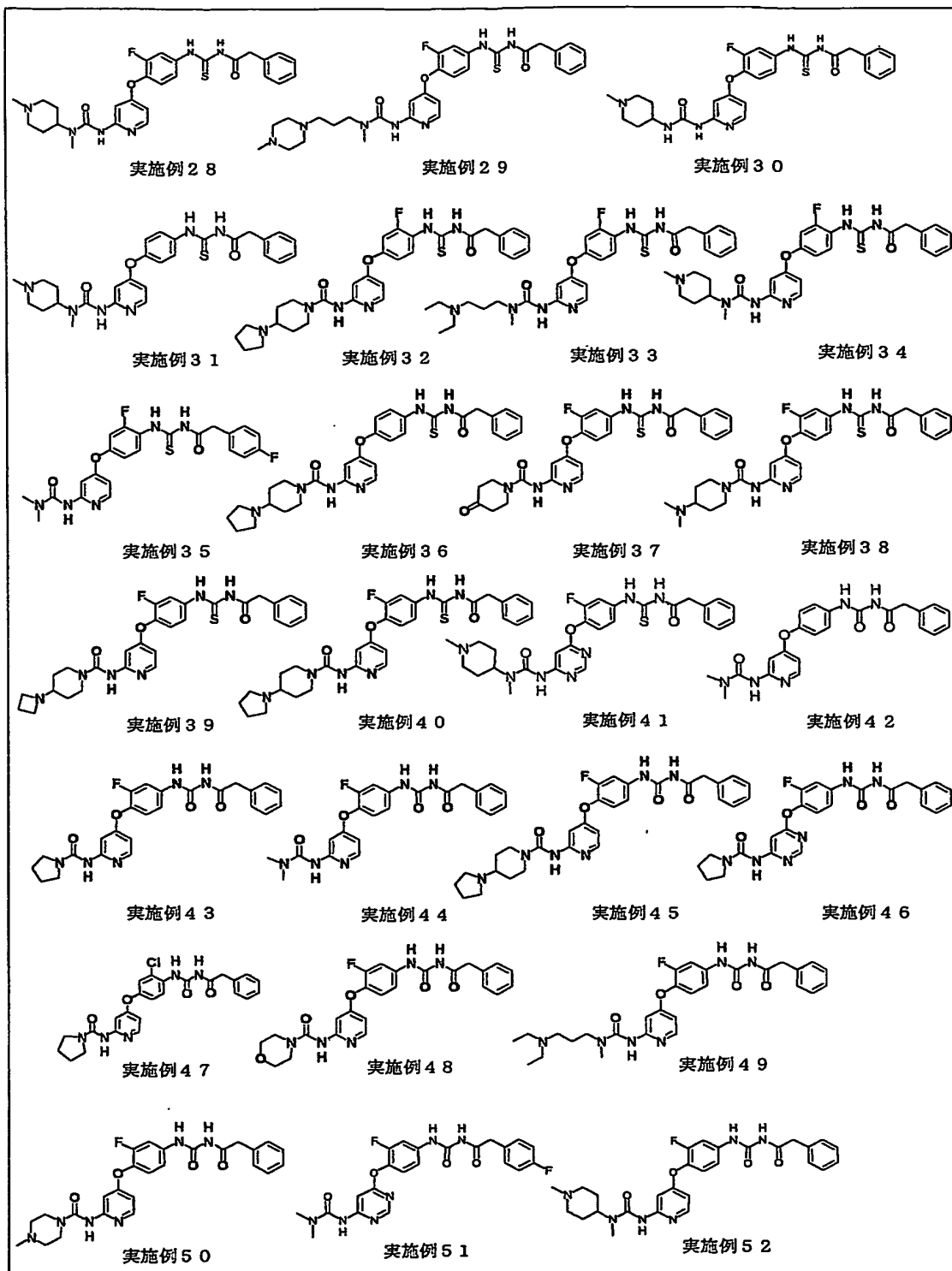
【表 1 3】



【表 1 4】

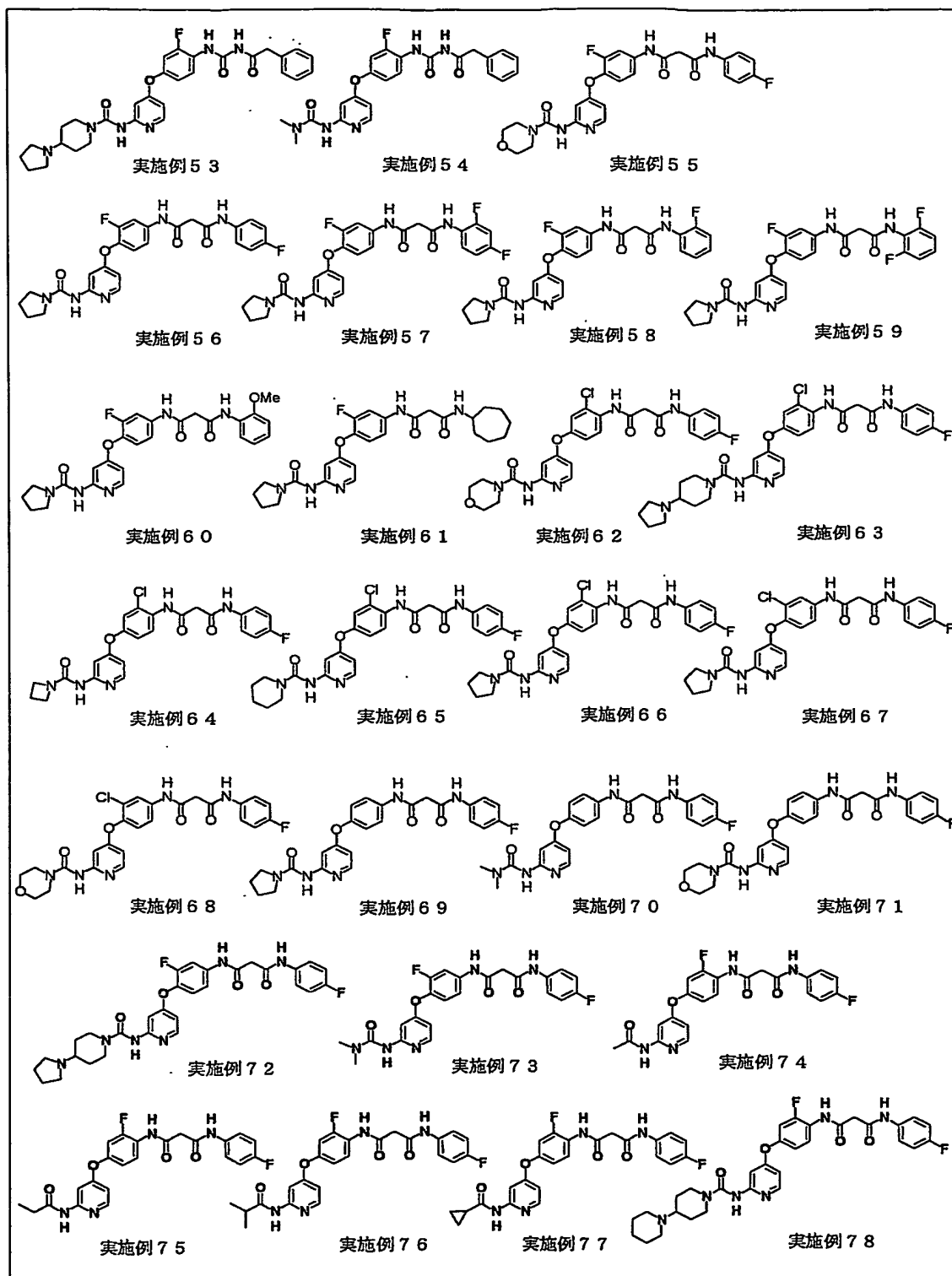


【表 15】

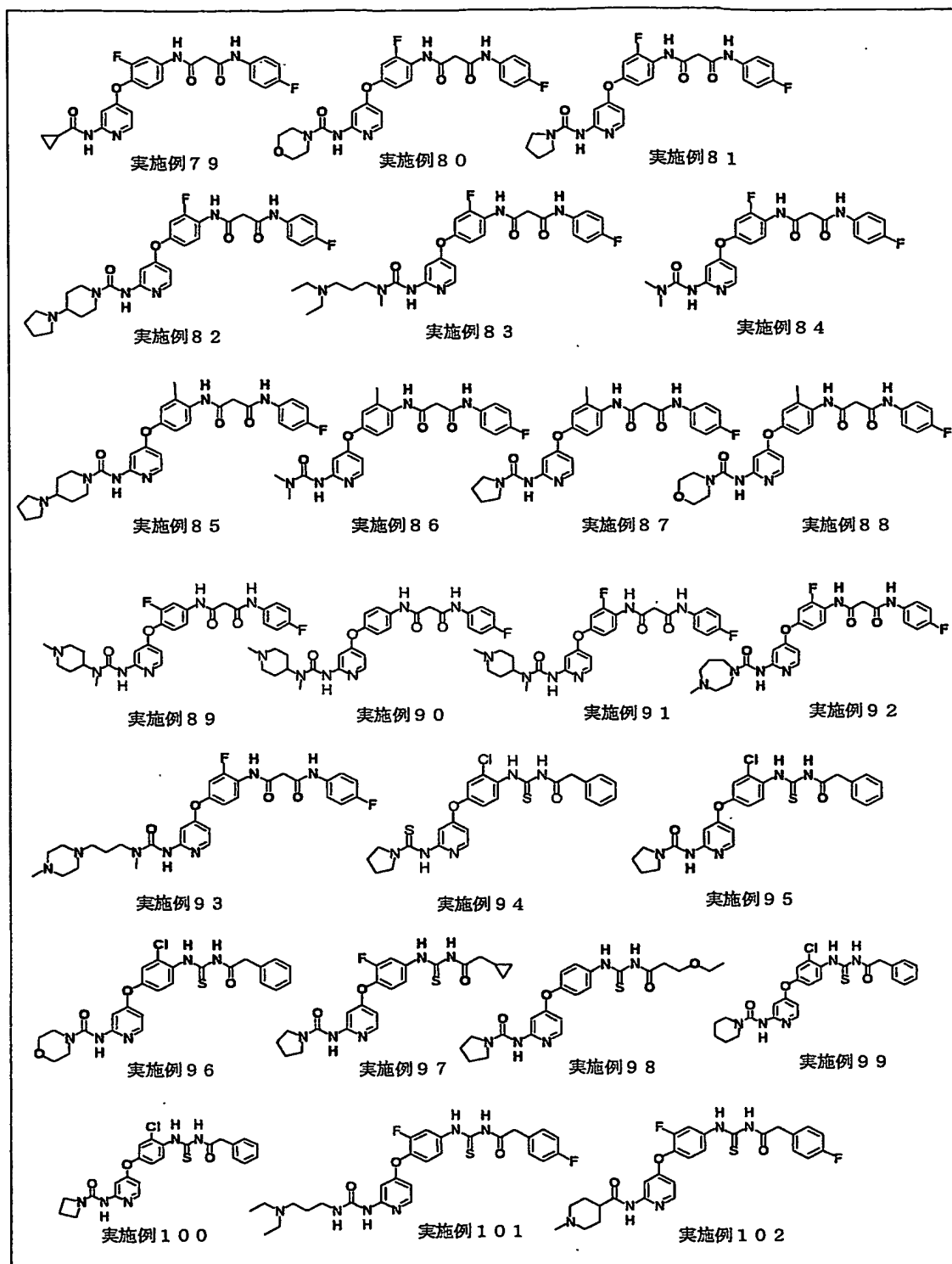




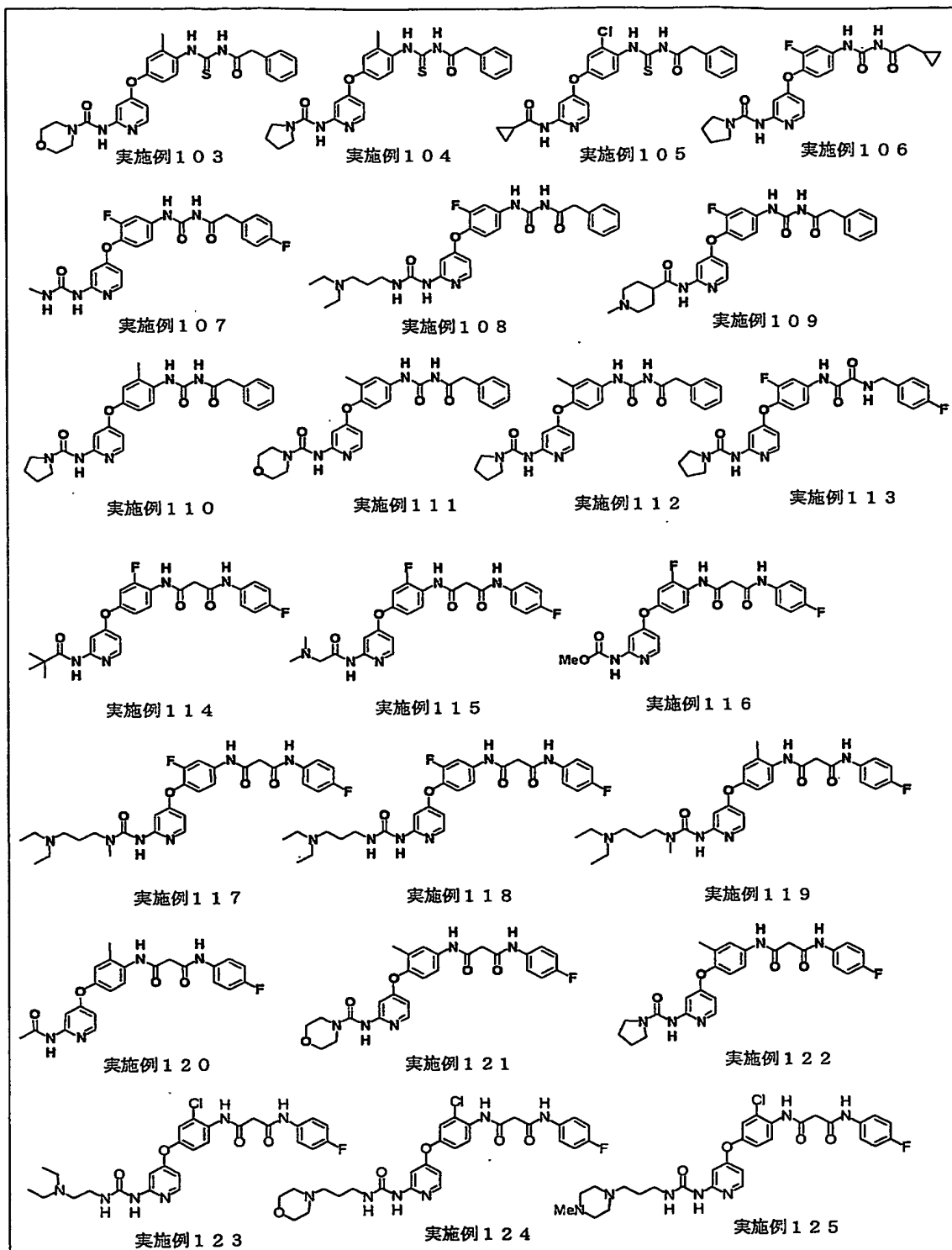
【表 16】



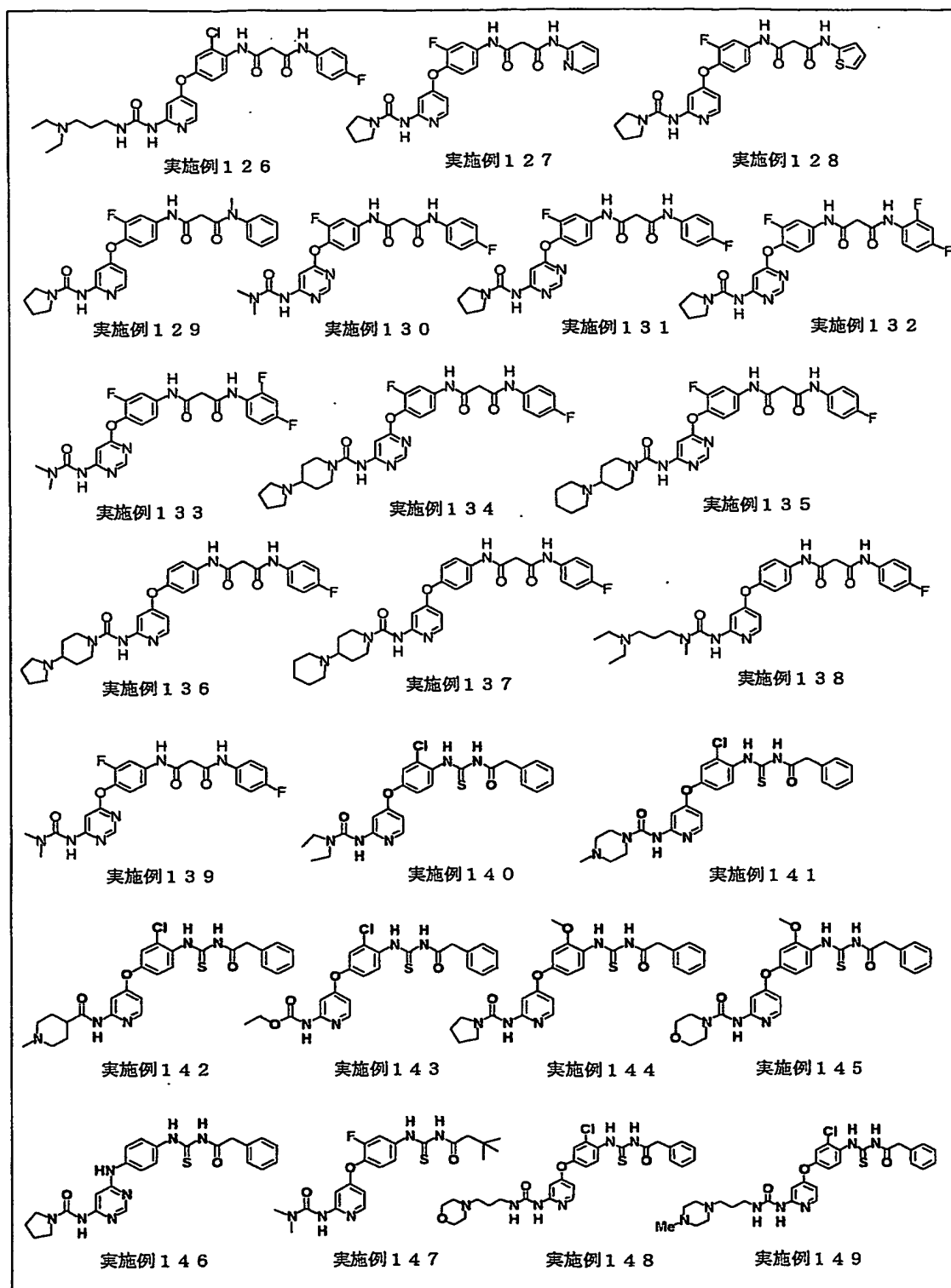
【表 17】



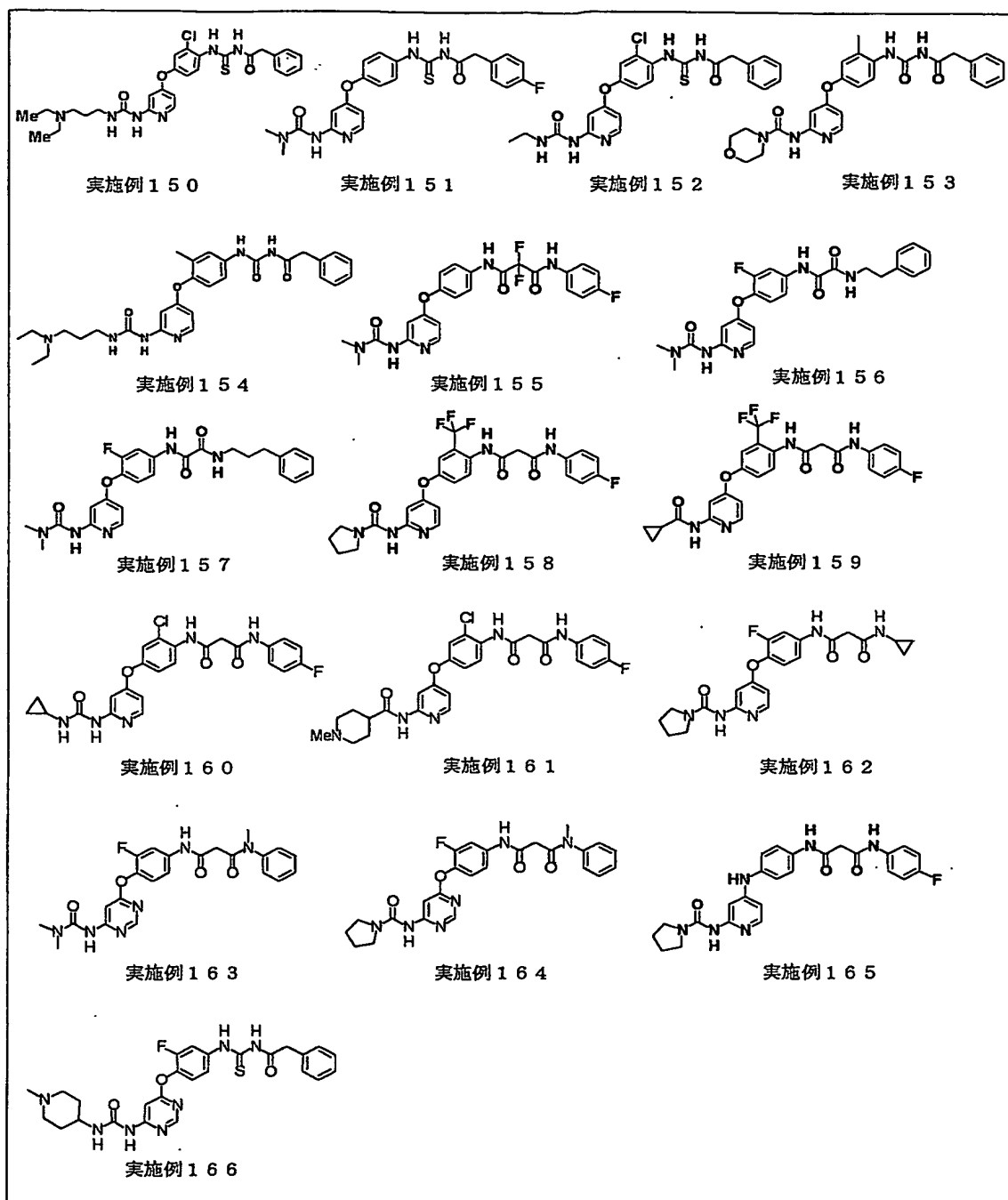
【表 18】



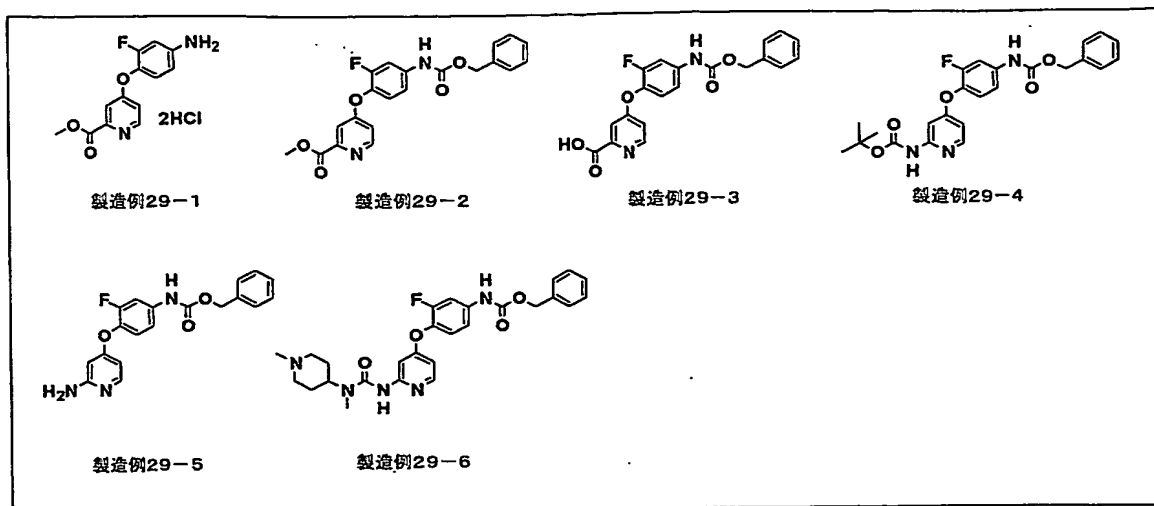
【表 19】



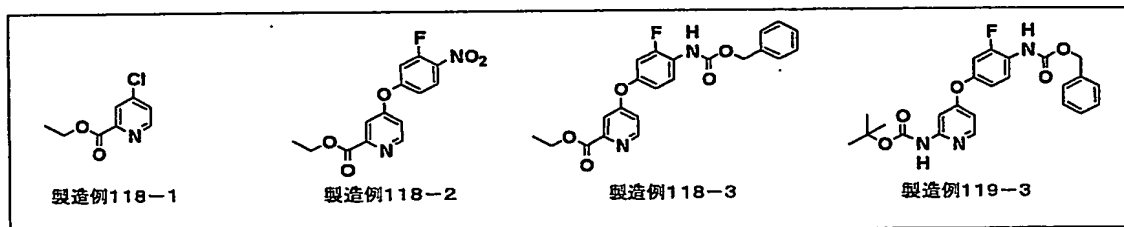
【表 20】



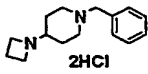
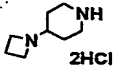
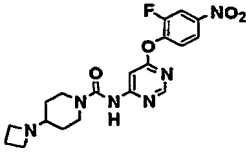
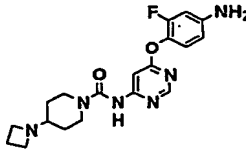
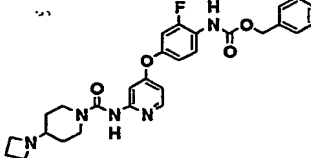
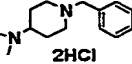
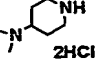
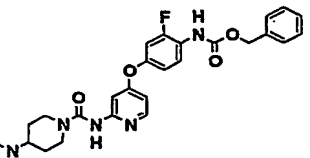
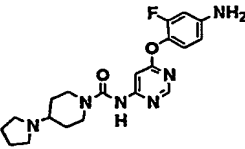
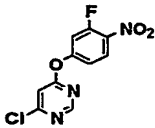
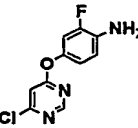

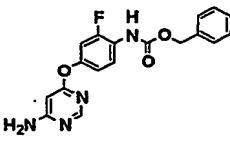
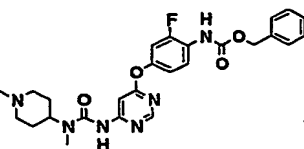
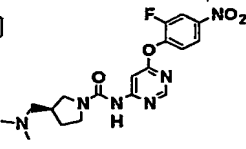
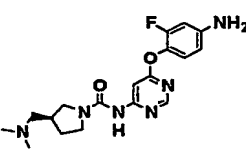
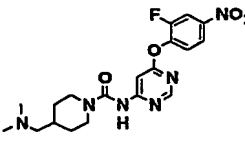
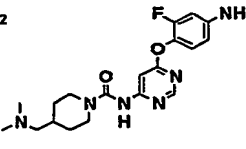
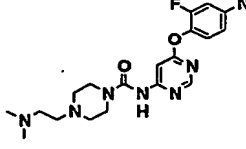
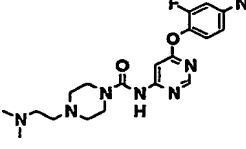
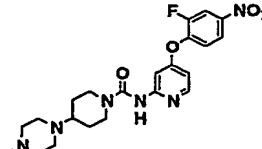
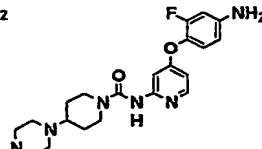
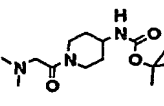
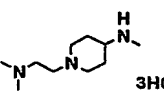
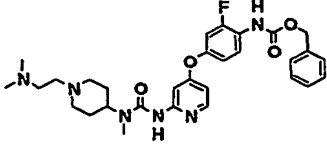
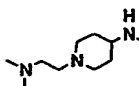
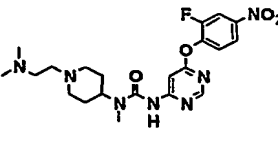
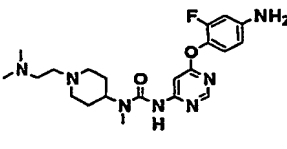
【表 2 1】



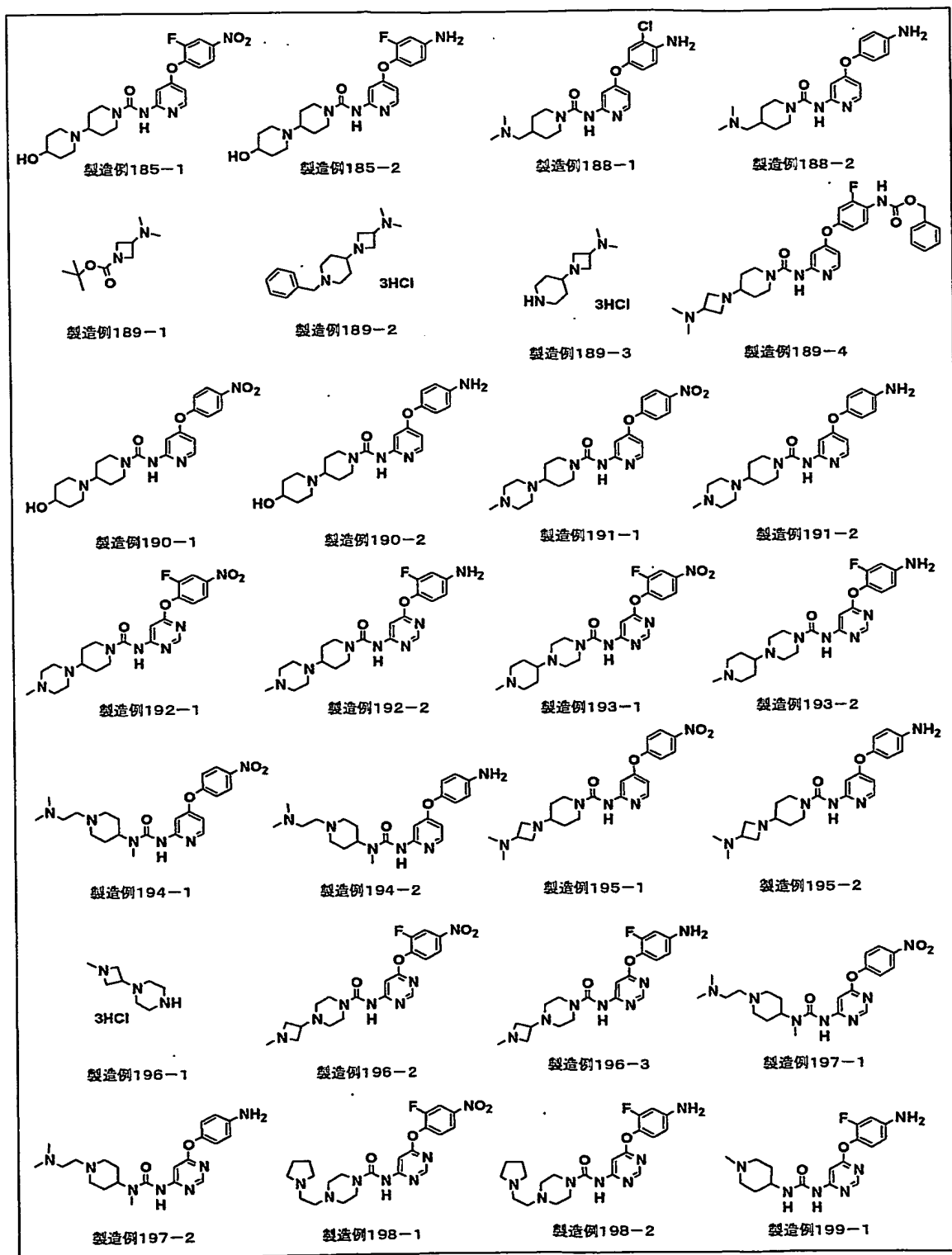
【表 2 2】



【表 2 3】

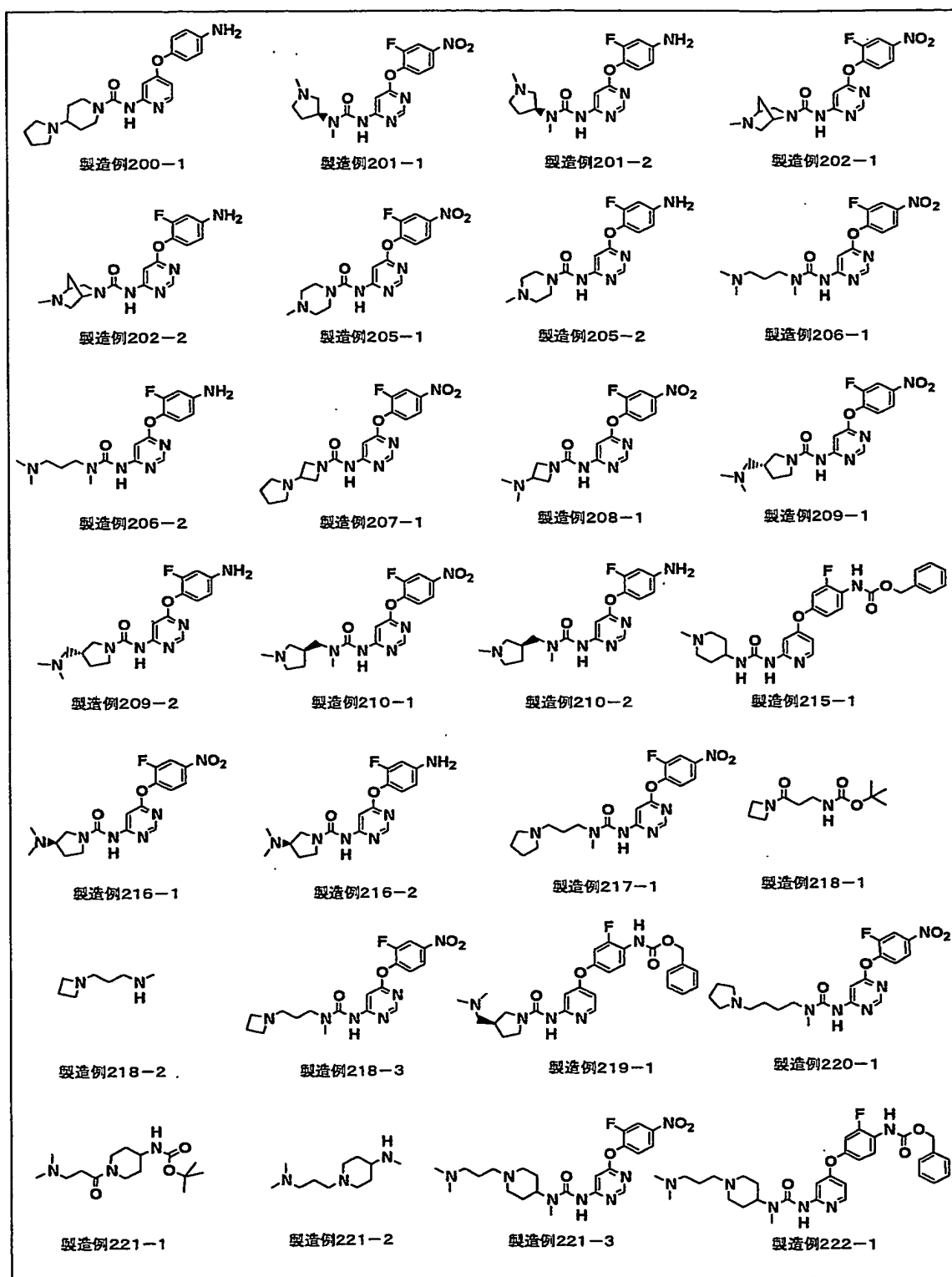
			
製造例167-1	製造例167-2	製造例167-3	製造例167-4
			
製造例168-1	製造例169-1	製造例169-2	製造例169-3
			
製造例173-1	製造例175-1	製造例175-2	製造例175-3
			
製造例175-4	製造例175-5	製造例179-1	製造例179-2
			
製造例180-1	製造例180-2	製造例181-1	製造例181-2
			
製造例182-1	製造例182-2	製造例183-1	製造例183-2
			
製造例183-3	製造例184-1	製造例184-2	製造例184-3

【表 2 4】

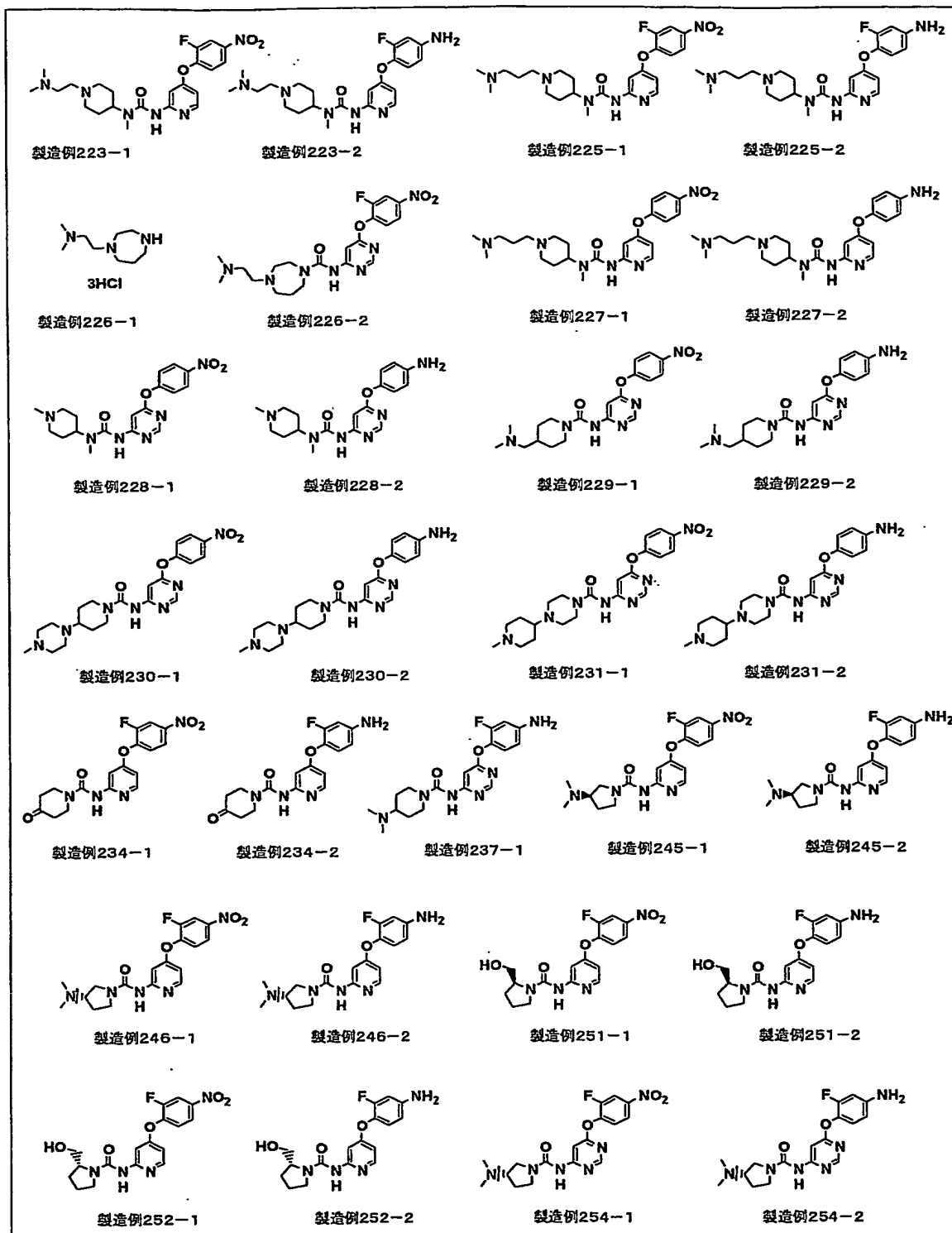




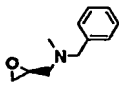

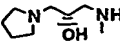
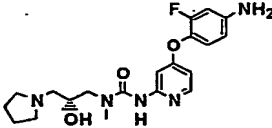
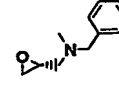
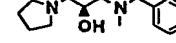
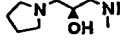
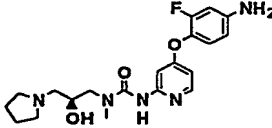
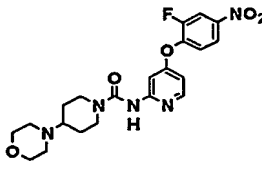
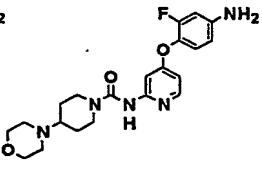
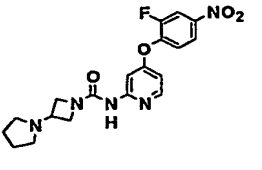
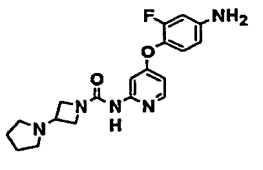
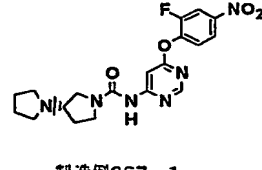
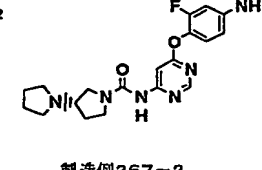
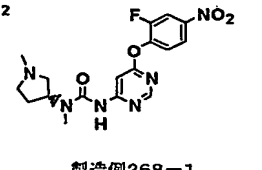
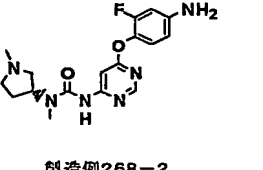
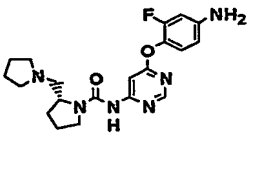
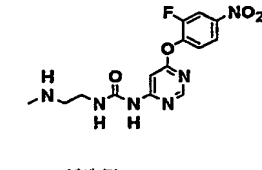
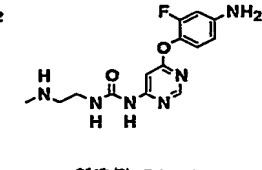
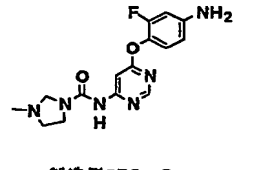
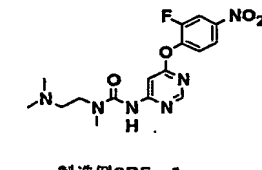

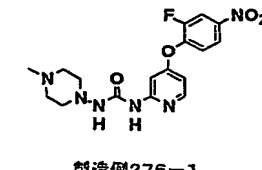

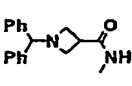
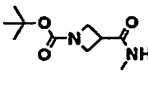
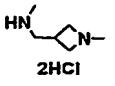
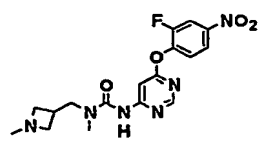
【表 25】



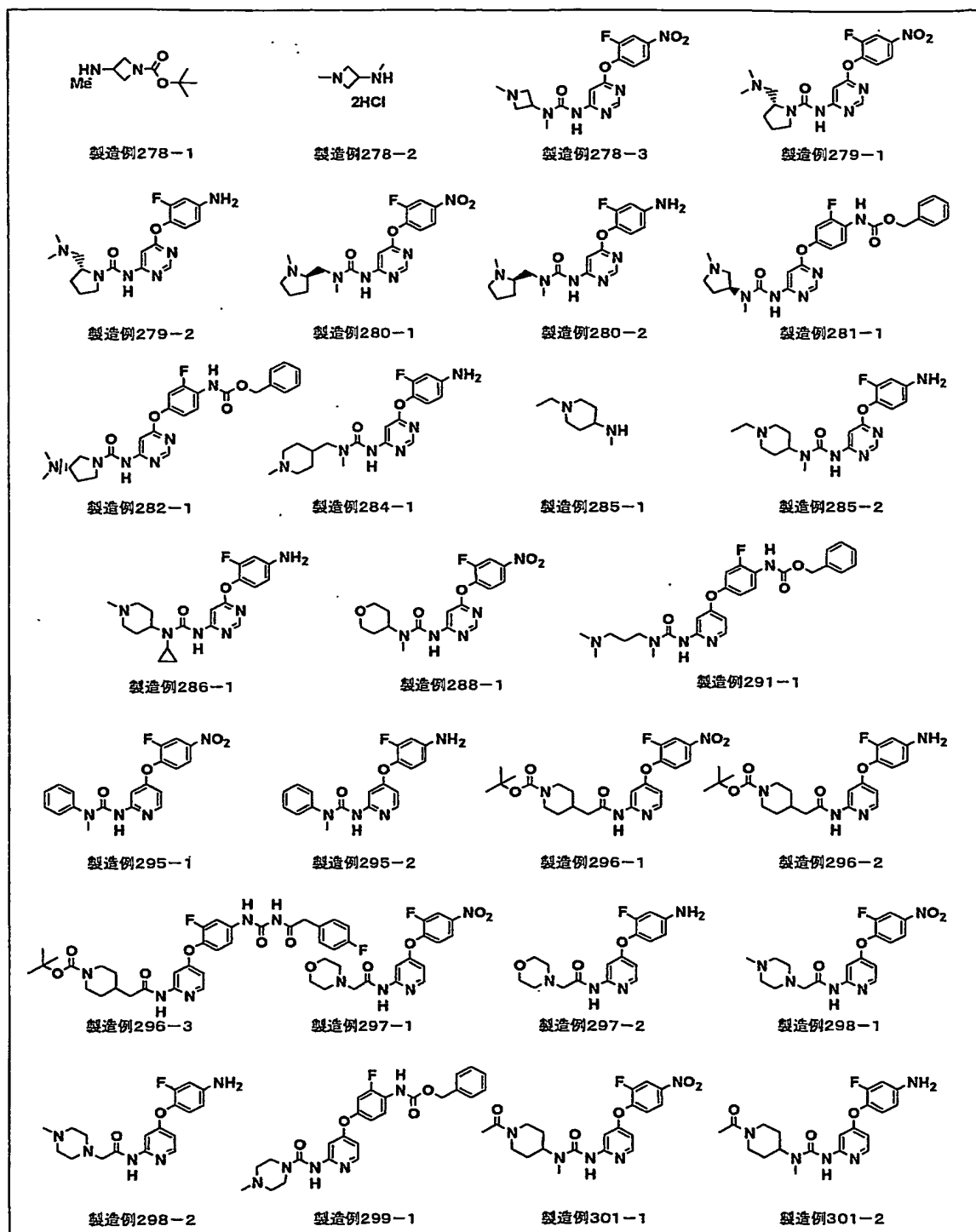
【表 2 6】



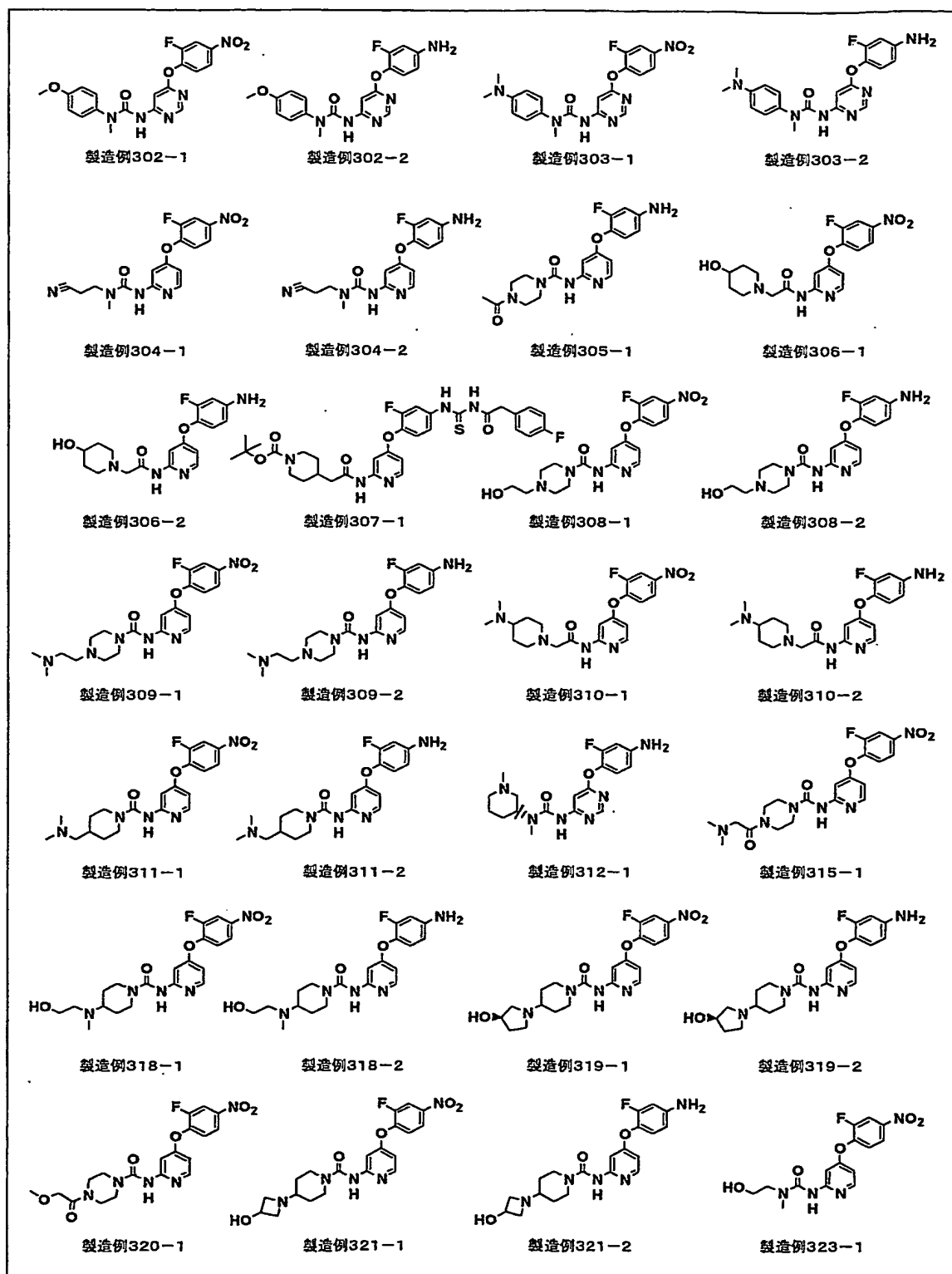
【表 27】

			
製造例255-1	製造例255-2	製造例255-3	製造例255-4
			
製造例256-1	製造例256-2	製造例256-3	製造例256-4
			
製造例258-1	製造例258-2	製造例261-1	製造例261-2
			
製造例267-1	製造例267-2	製造例268-1	製造例268-2
			
製造例272-1	製造例273-1	製造例273-2	製造例273-3
			
製造例275-1	製造例275-2	製造例276-1	製造例276-2
			
製造例277-1	製造例277-2	製造例277-3	製造例277-4

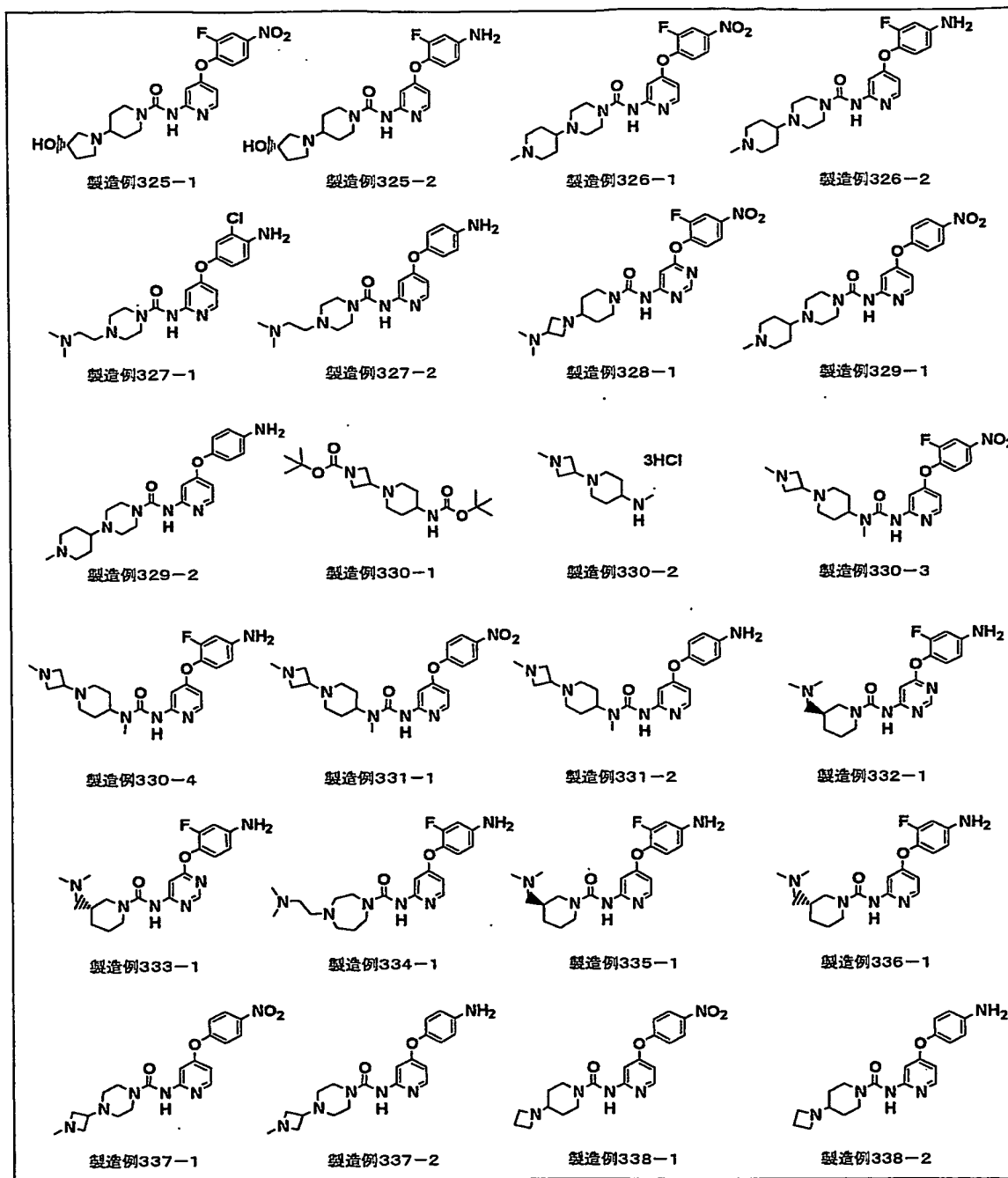
【表 28】



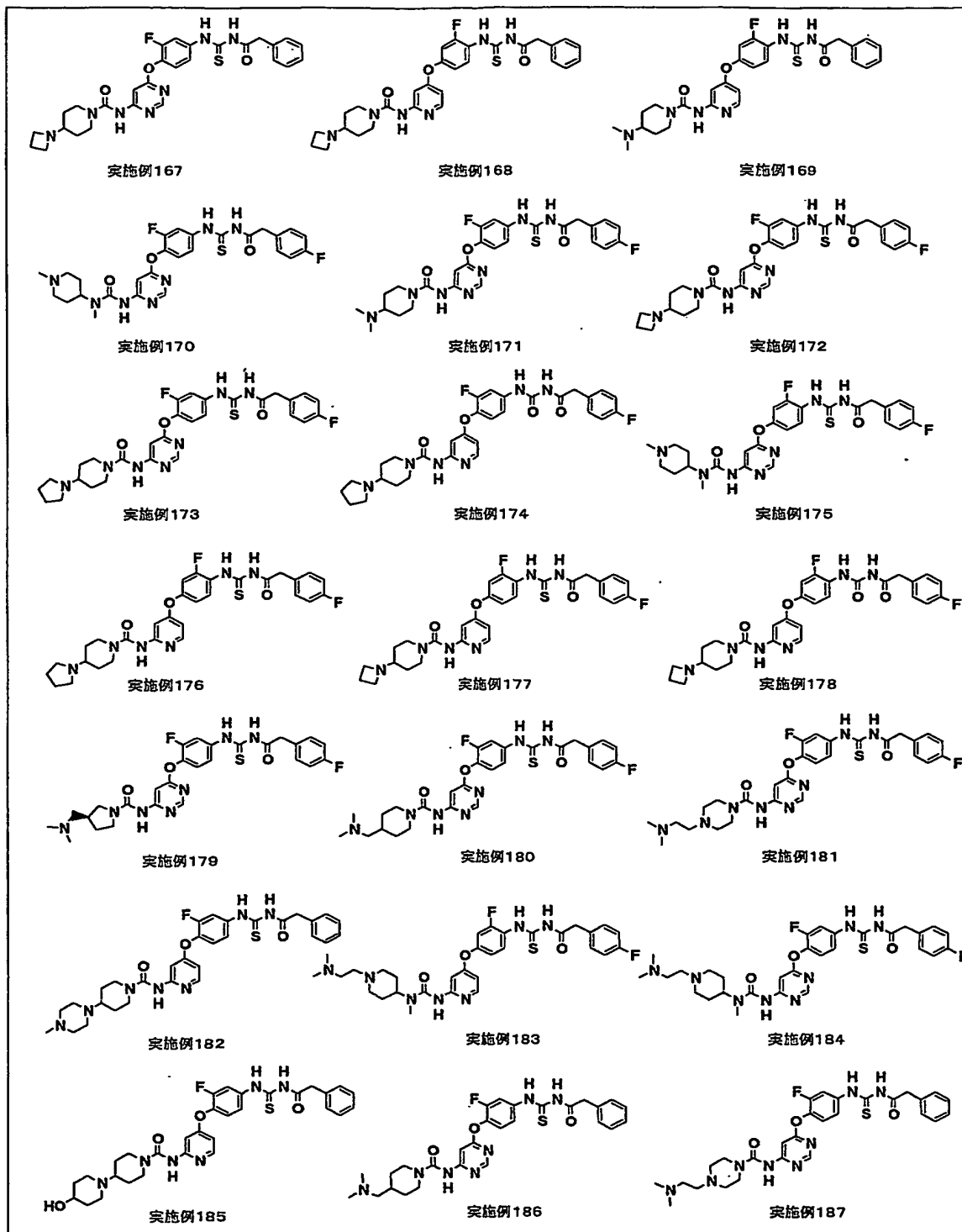
【表 29】



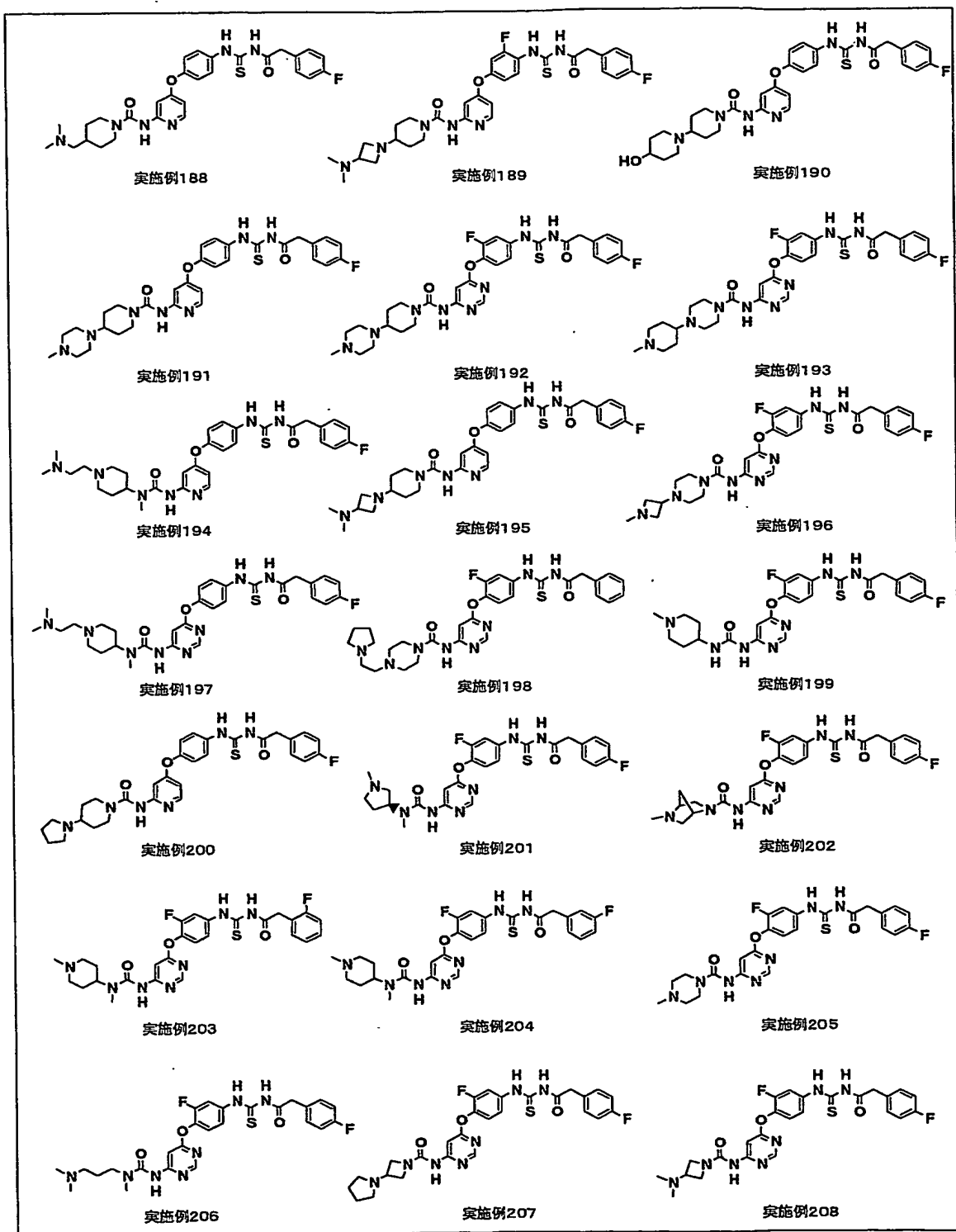
【表 30】



【表 3 1】

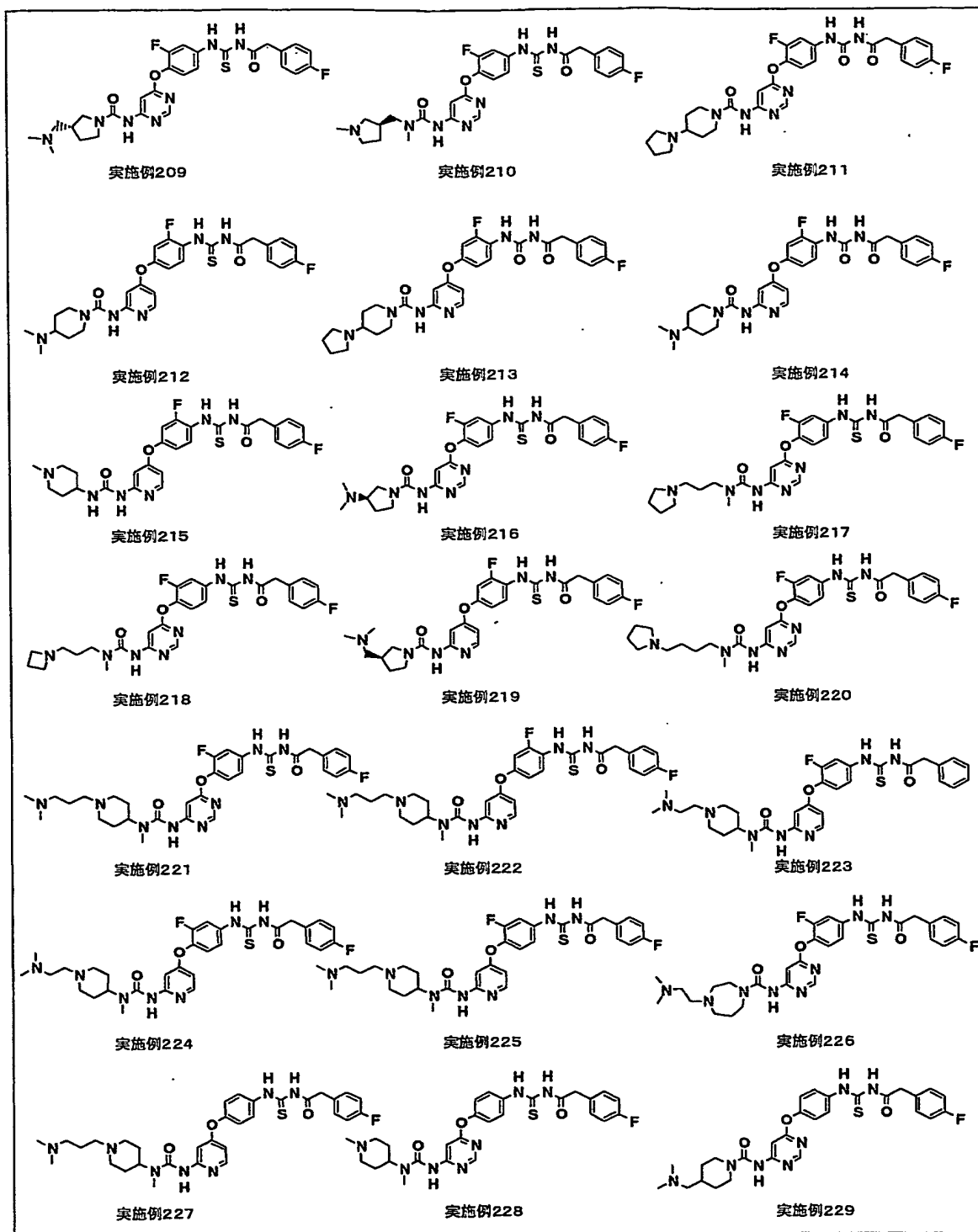


【表 3 2】

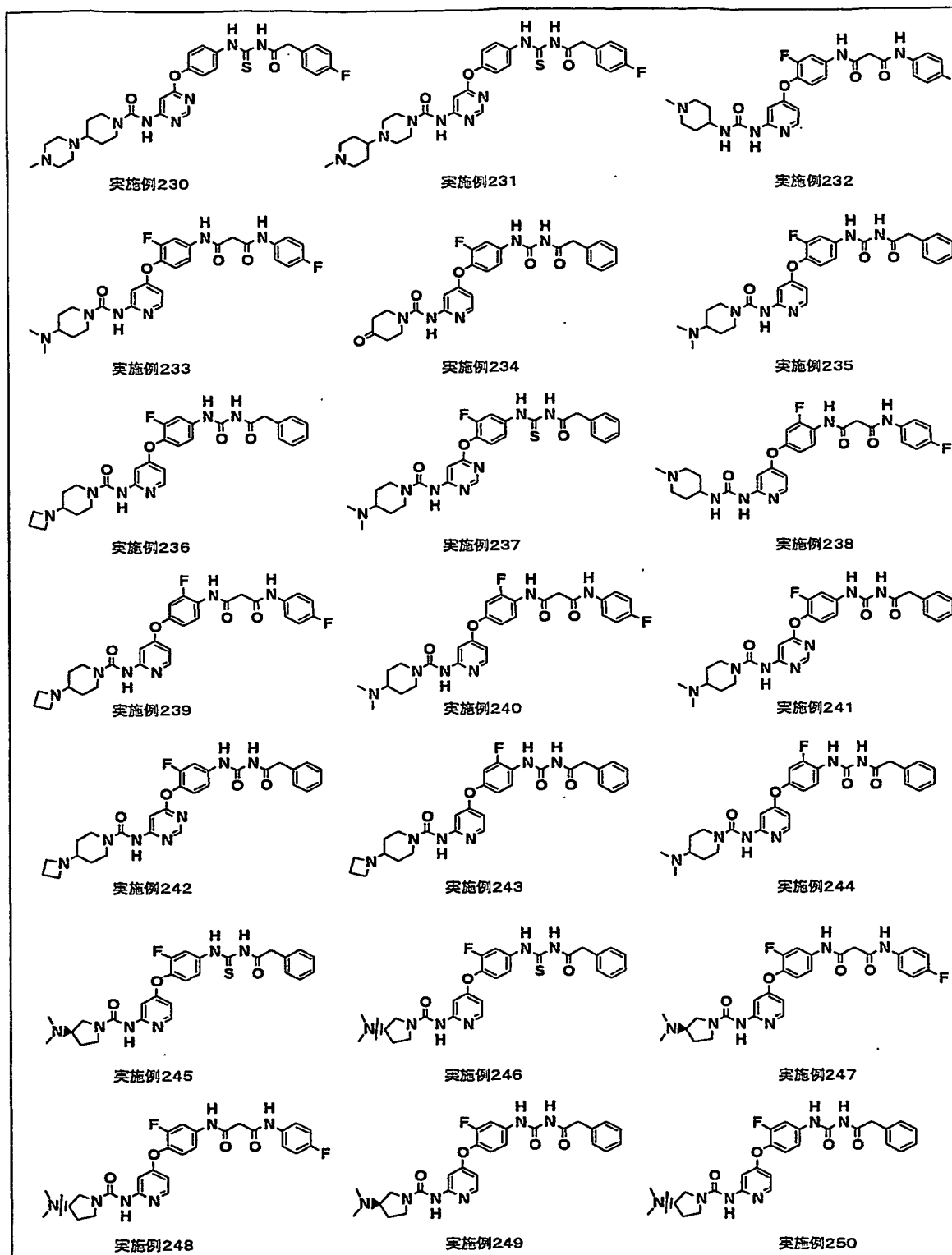




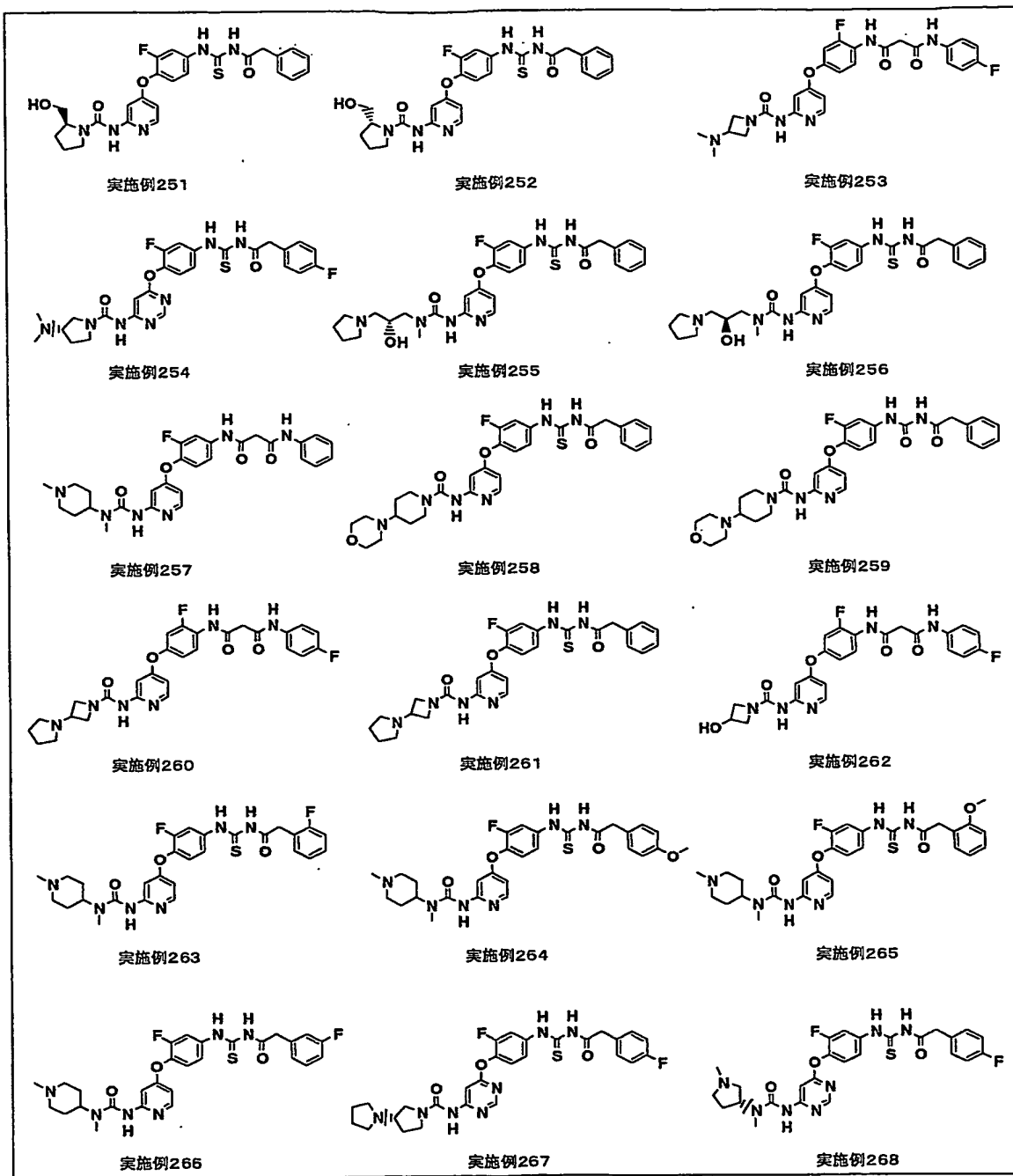
【表 3 3】



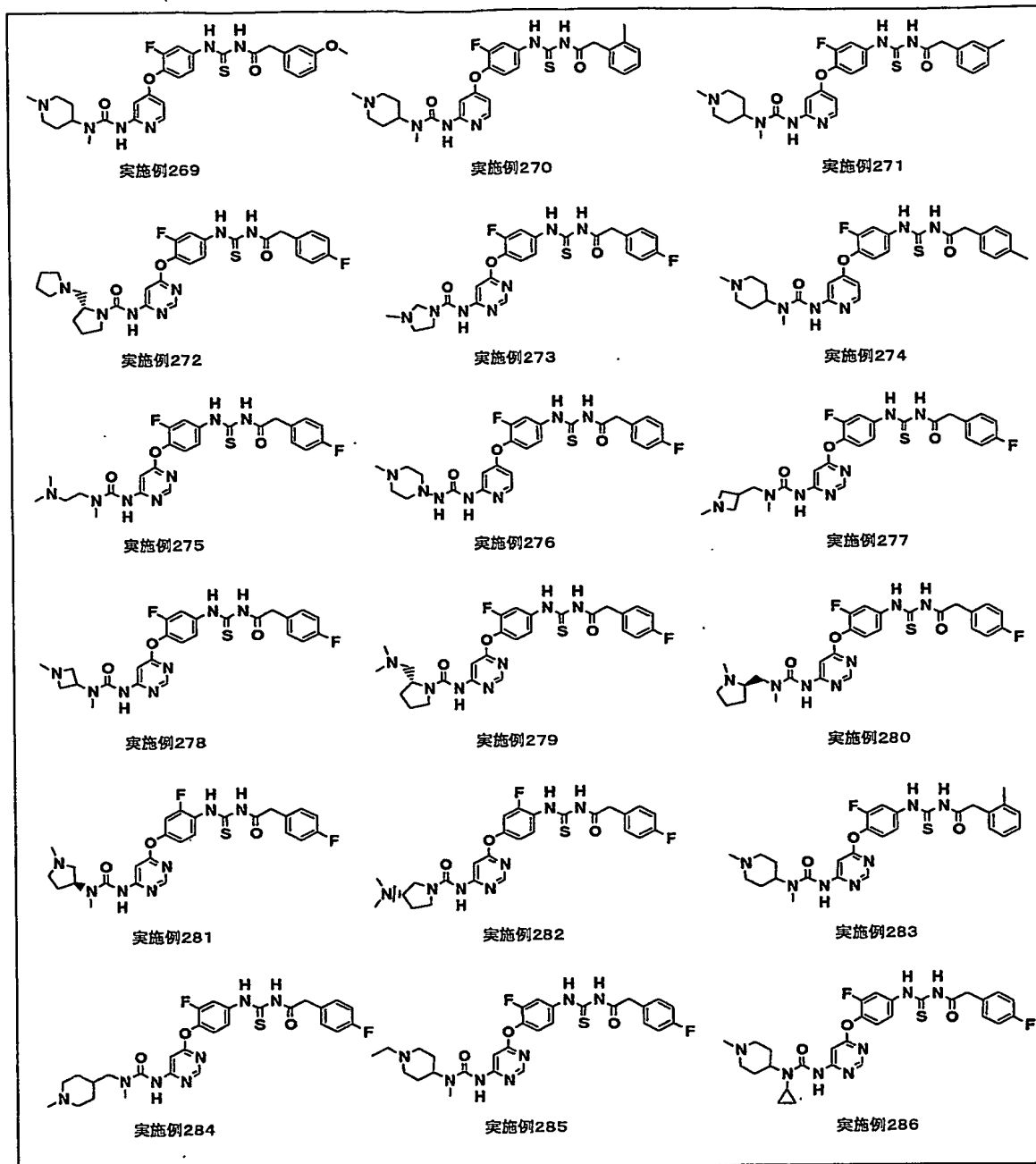
【表 3 4】



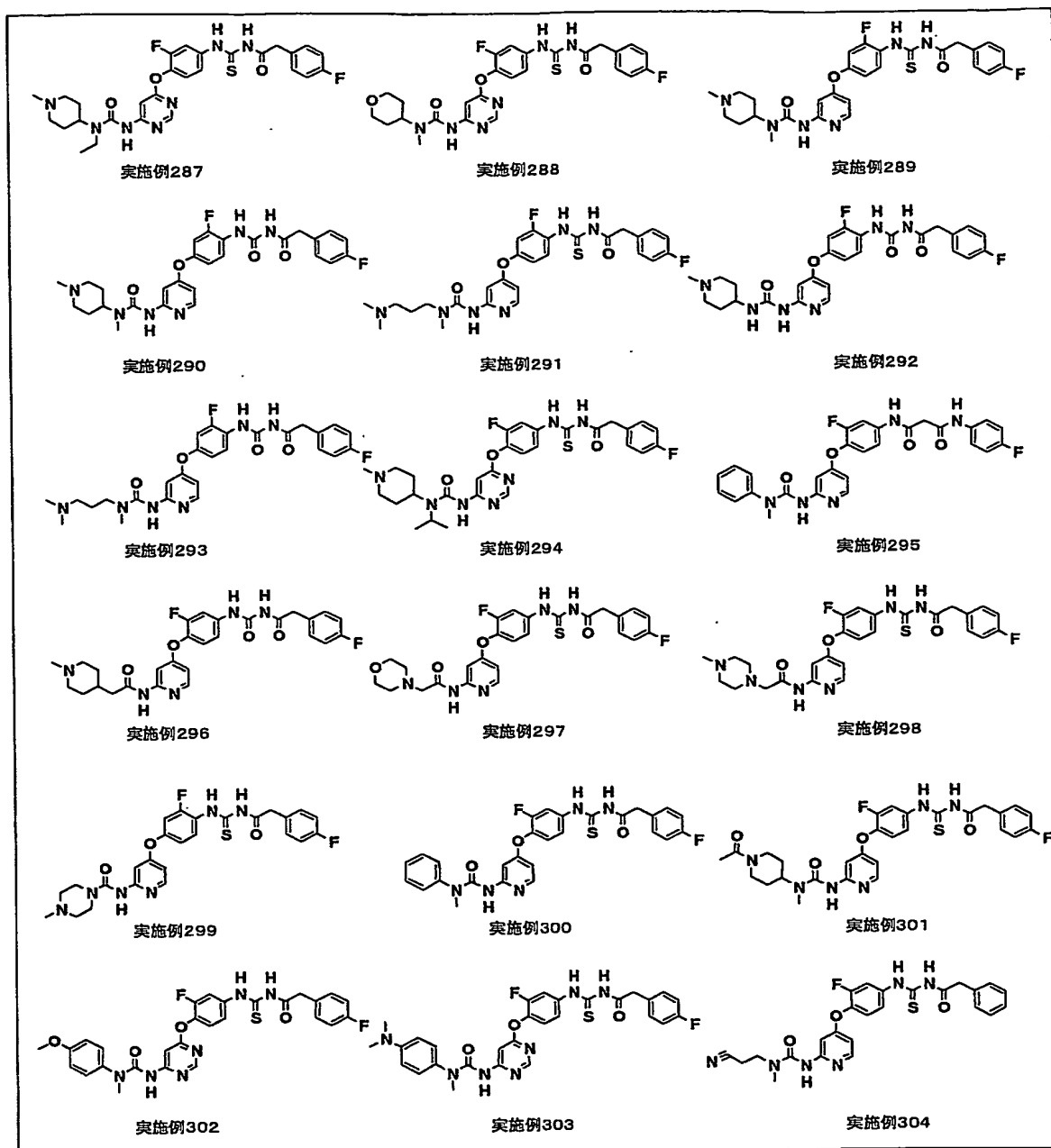
【表 3 5】



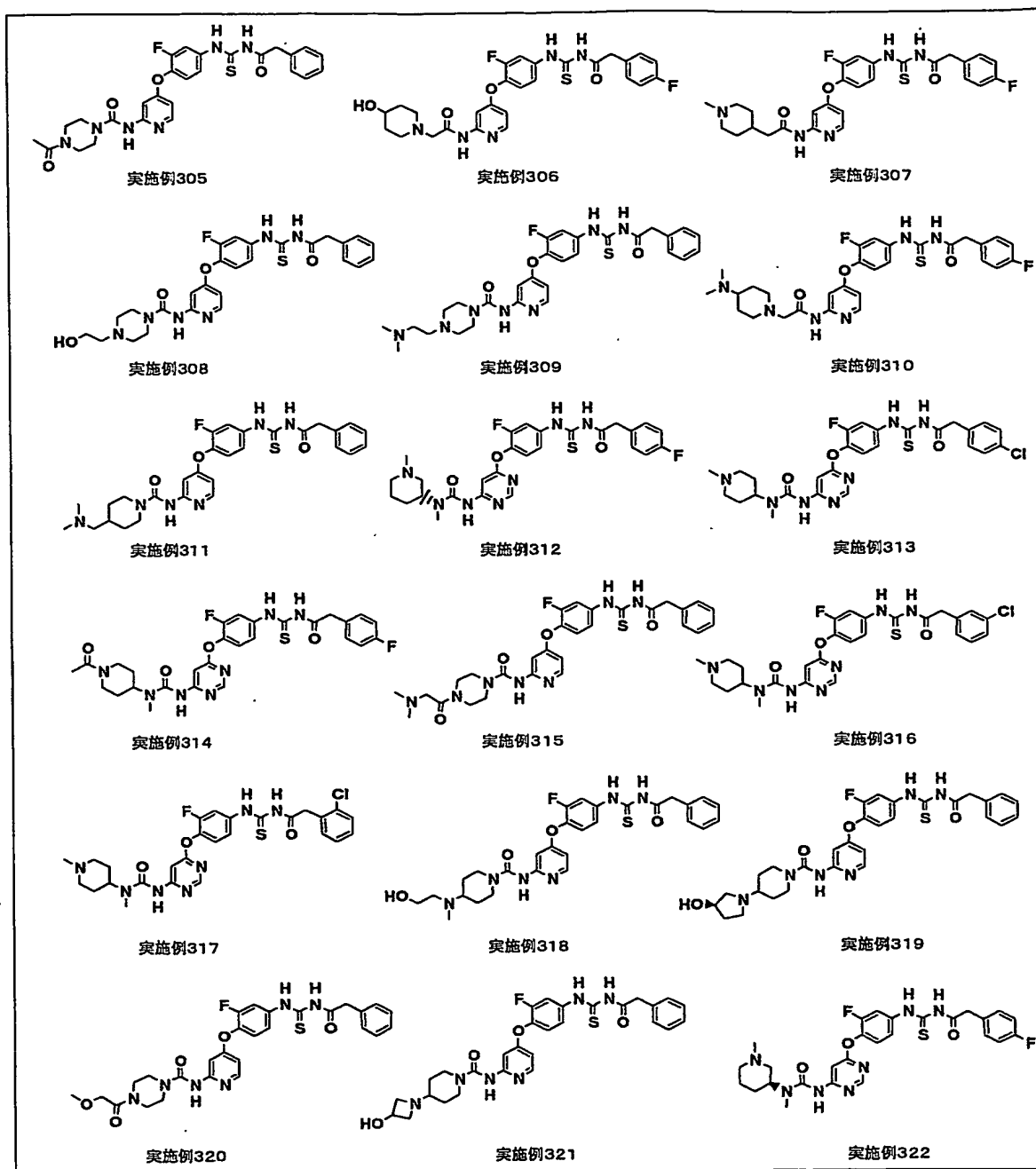
【表 3 6】



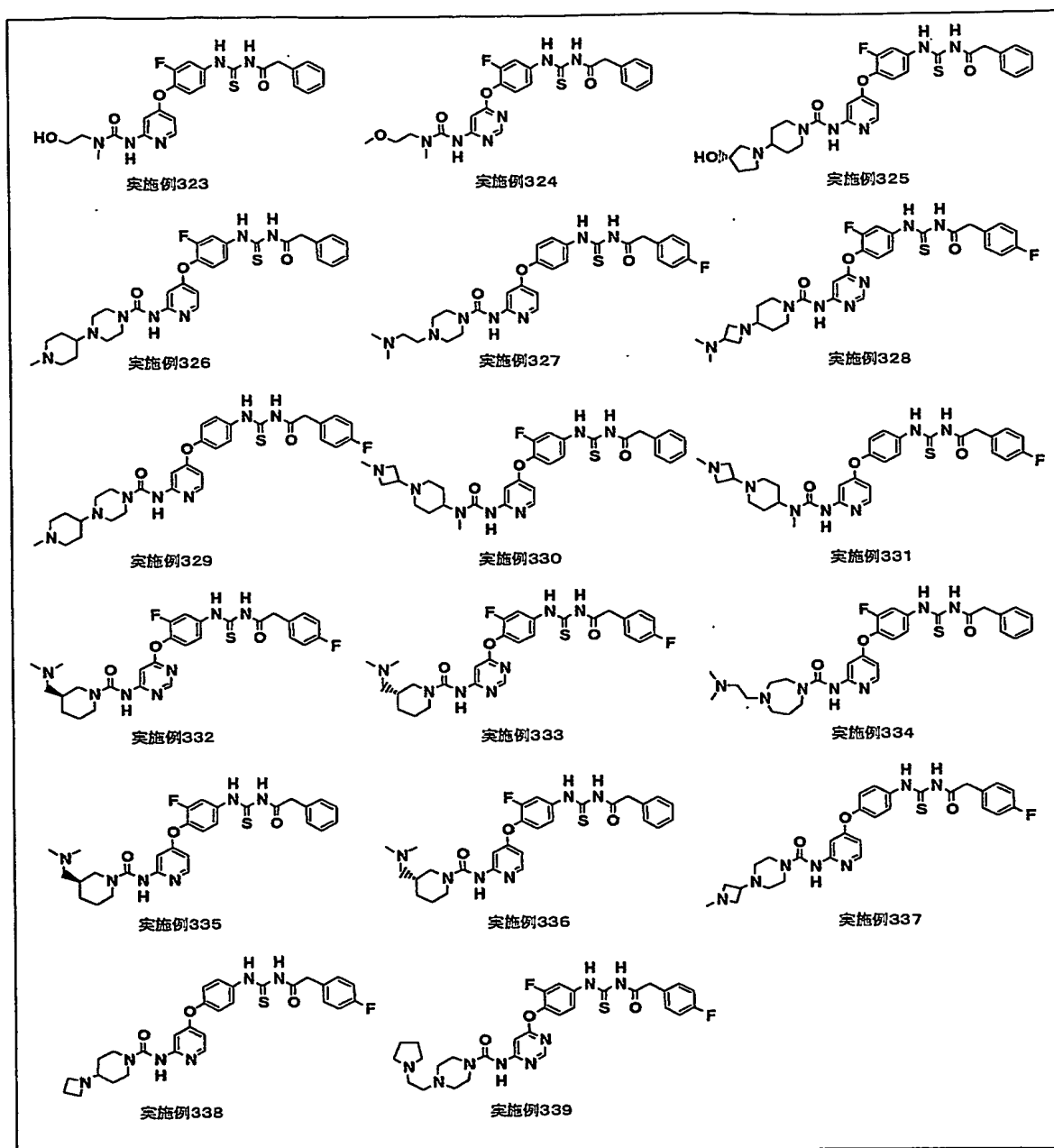
【表 3 7】



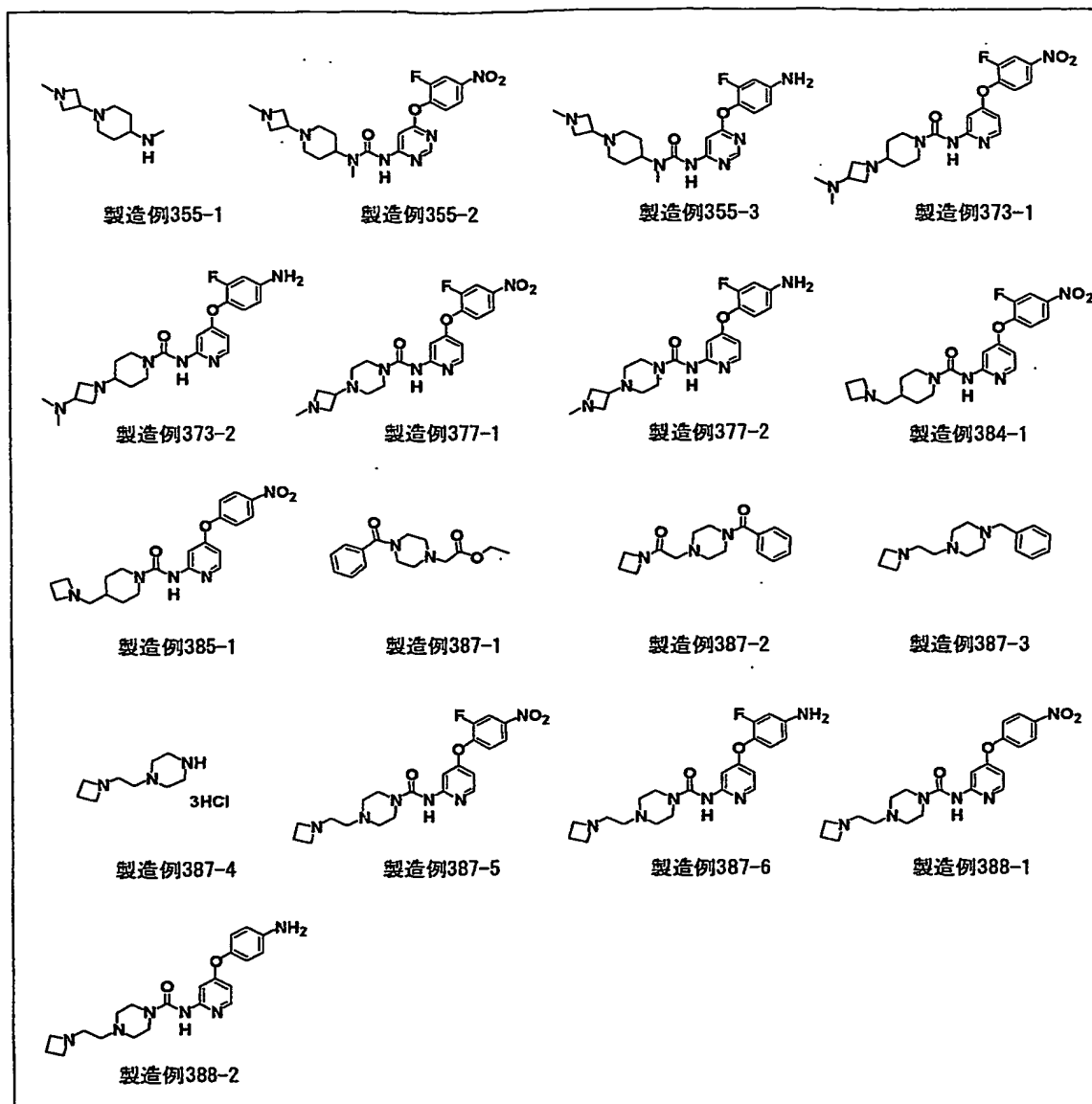
【表 38】



【表 3 9】

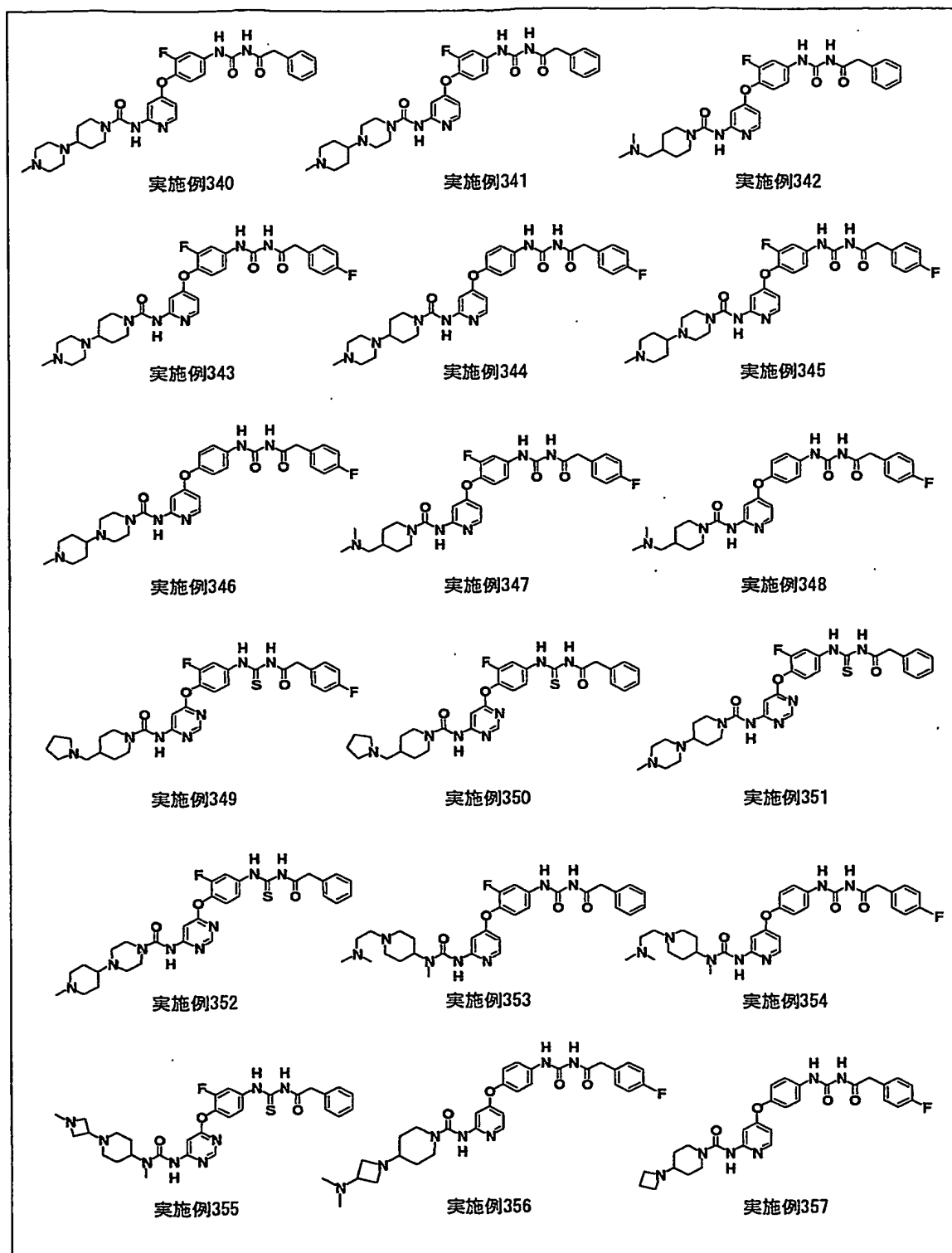


【表 40】

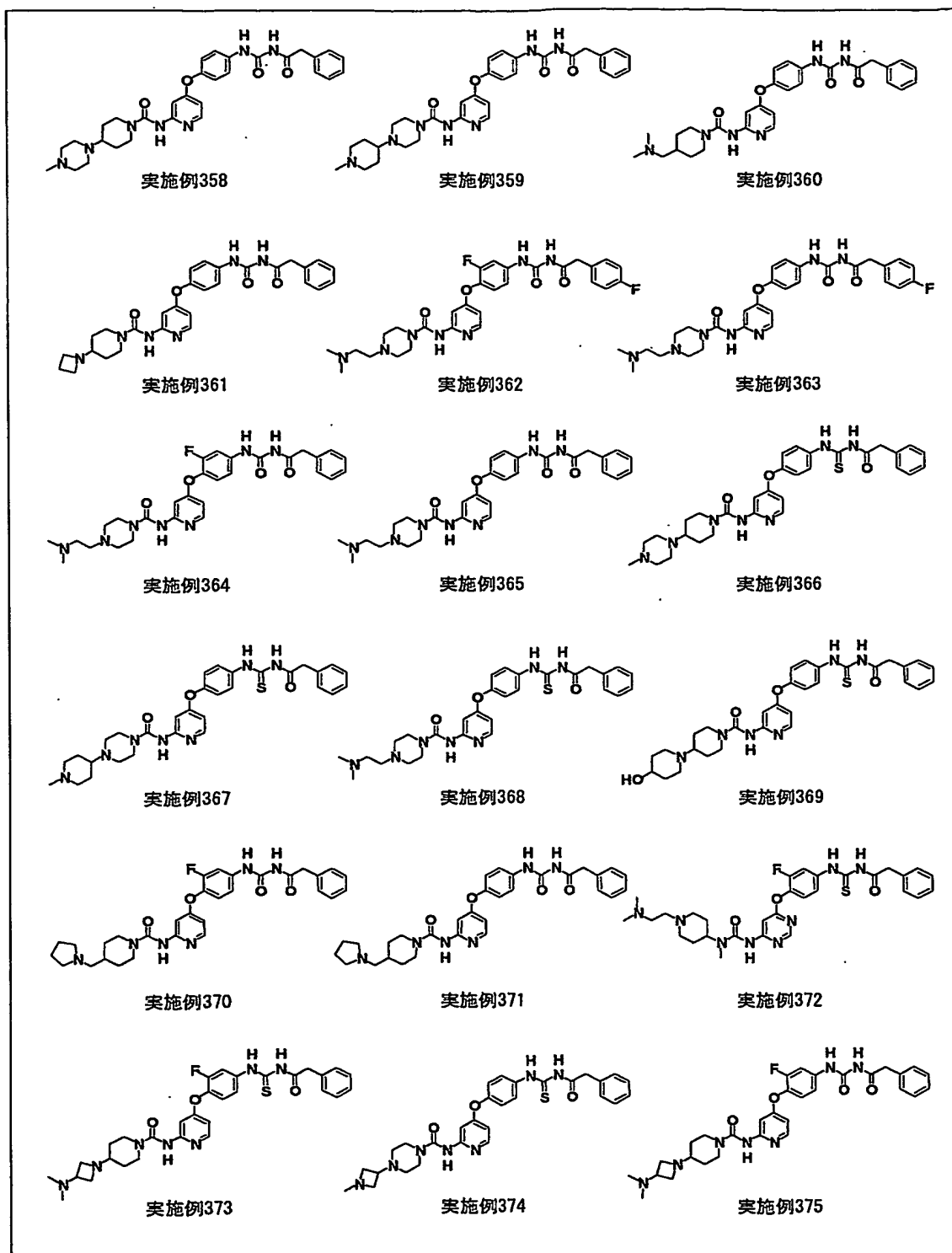




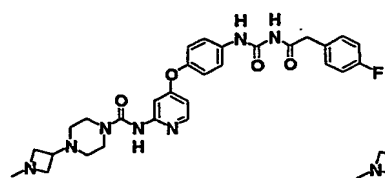
【表 4 1】



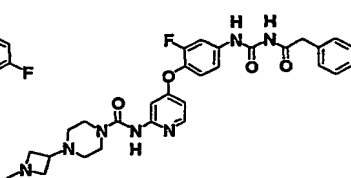
【表 4 2】



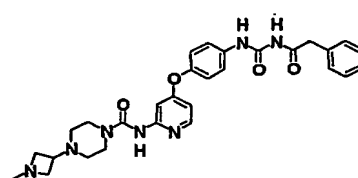
【表 4 3】



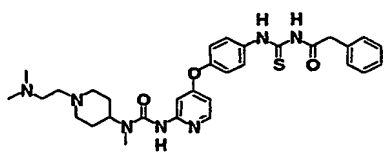
### 实施例376



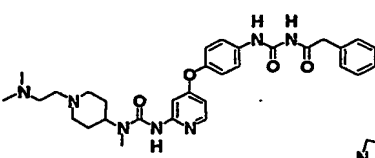
### 实施例377



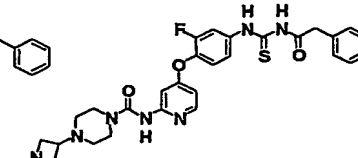
### 实施例378



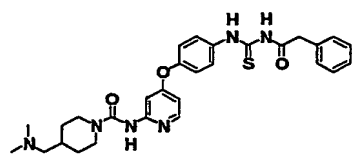
### 实施例379



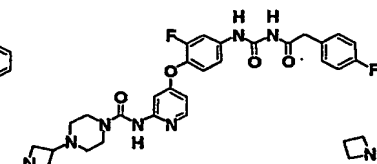
### 实施例380



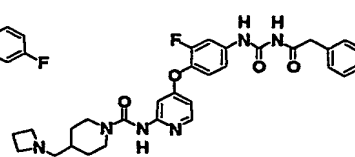
### 实施例381



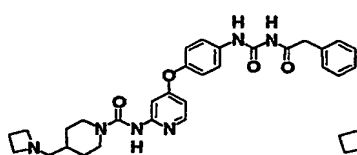
### 实施例382



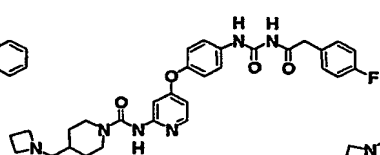
### 实施例383



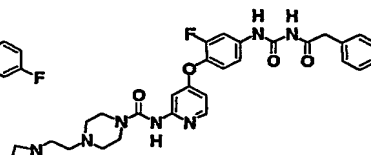
### 实施例384



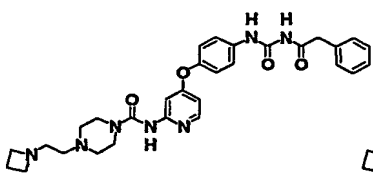
### 实施例385



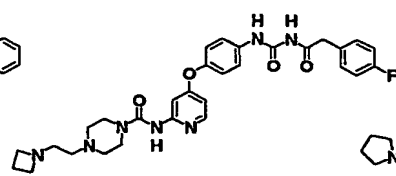
### 实施例386



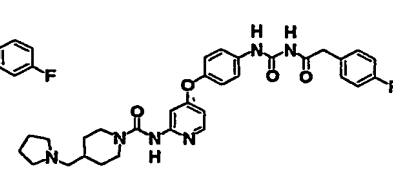
### 实施例387



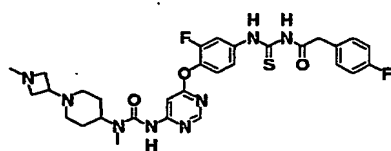
### 实施例388



### 实施例389

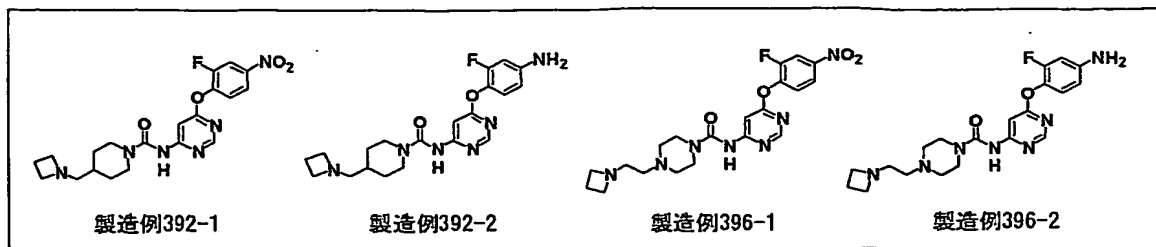


### 实施例390

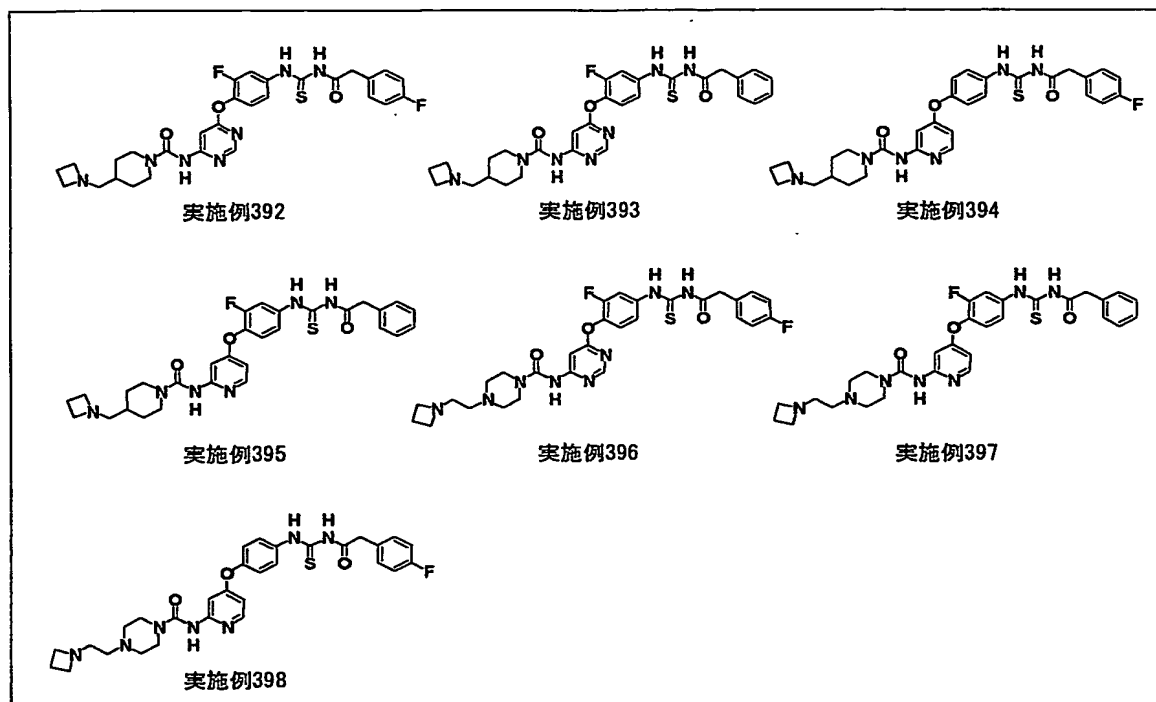


### 实施例391

【表 4 4】



【表 4 5】

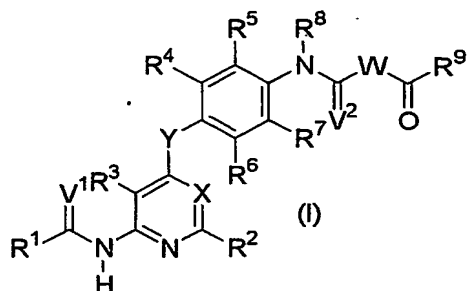


## 5 産業上の利用可能性

本発明に係る化合物は、優れたHGF R阻害作用を有し、膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



- (式中、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

## [置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

## [置換基群b]

- $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 $-T^1-T^2-T^3$

(式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。

$T^2$ は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-C(=O)-O-$ で表される基、式 $-O-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-O-$ で表される基、式 $-O-SO_2-$ で表される基、式 $-NR^{T^1}-$ で表される基、式 $-C(=O)-NR^{T^1}-$ で表される基、式 $-NR^{T^1}-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-NR^{T^1}-$ で表される基または式 $-NR^{T^1}-SO_2-$ で表される基を意味する。

$T^3$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T^1}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキルチオ基。)で表される基を意味する。

ただし、 $R^1$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^2$ および $R^3$ は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、式 $-CO-R^{12}$ (式中、 $R^{12}$ は、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1$

-<sub>6</sub>アルキルアミノ基またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

$R^8$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

5  $R^9$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基または式- $NR^{11a}$   
10  $R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

$V^1$ および $V^2$ は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

15  $W$ は、式- $N(R^{W3})$  - (式中、 $R^{W3}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。

$X$ は、式- $C(R^{10})$  = (式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。

20  $Y$ は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式- $N(R^Y)$  - (式中、 $R^Y$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25 2.  $R^1$ が、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

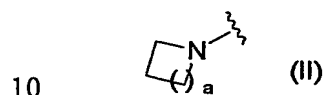
3.  $R^1$ が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 d]

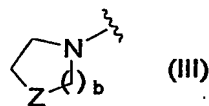
アミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基。

5 4.  $R^1$ が、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5.  $R^1$ が、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい式



(式中、a は、1 ないし 4 の整数を意味する。) で表される基もしくは上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい式



15 (式中、b は、1 ないし 3 の整数を意味する。Z は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^2-$  (式中、 $R^2$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 6.  $R^1$ が、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいペリジン-1-イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよ



いジアゼパンー１－イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいモルホリンー４－イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリンー４－イル基または下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい１，１－ジオキソチオモルホリンー４－イル基である請求項 1  
5 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 e]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、C<sub>1-6</sub>  
アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ  
ーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピ  
10 ロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式-T<sup>4</sup>-T<sup>5</sup>（式中、T<sup>4</sup>は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。T<sup>5</sup>は、  
C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基  
、ピペリジニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノーC<sub>1-6</sub>アル  
15 キルアミノ基またはジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。）で表される基から  
なり、上記各基は、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、  
アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

7. R<sup>1</sup>が、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよいアゼ  
チジンー１－イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよい  
ピロリジンー１－イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していても  
20 よいピペリジンー１－イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有してい  
てもよいピペラジンー１－イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有し  
ていてもよいジアゼパンー１－イル基または下記置換基群 e' から選ばれる置換  
基を有していてもよいモルホリンー４－イル基である請求項 1 記載の化合物もし  
くはその塩またはそれらの水和物。

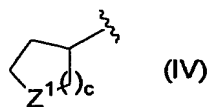
[置換基群 e']

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピ

ペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

8.  $R^1$ が、式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記請求項1に記載の $R^{11a}$ および $R^{11b}$ と同意義を意味する。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9.  $R^1$ が、式 $-NR^{11c}R^{11d}$ （式中、 $R^{11c}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{11d}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基または式



（式中、 $c$ は、1ないし3の整数を意味する。 $Z^1$ は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{21}-$ （式中、 $R^{21}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$ は上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10.  $R^1$ が、式 $-NR^{11e}R^{11f}$ （式中、 $R^{11e}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{11f}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$ は、上記請求項6に記載の置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11.  $R^1$ が、式 $-NR^{11g}R^{11h}$ （式中、 $R^{11g}$ は、水素原子またはメチル基を意味する。 $R^{11h}$ は、 $n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 $R^{11h}$ は、下記置換基群e'から選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくは

はその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 e'']

メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基からなり、

5 上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

12.  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基である請求項1～11のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10 13.  $R^8$ が、水素原子である請求項1～12のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14.  $V^1$ が、酸素原子である請求項1～13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15 15.  $X$ が、式 $-C(R^{10a})=$ (式中、 $R^{10a}$ は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。)で表される基である請求項1～14のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16.  $X$ が、窒素原子である請求項1～14のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17.  $Y$ が、酸素原子である請求項1～16のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 18.  $V^2$ が、硫黄原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19.  $W$ が、式 $-NH-$ で表される基であり、かつ $V^2$ が、硫黄原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25 20.  $V^2$ が、酸素原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21. Wが、式-NH-で表される基であり、かつV<sup>2</sup>が、酸素原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22. R<sup>9</sup>が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基もしくは上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基である請求項1～21のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23. R<sup>9</sup>が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基もしくは上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基である請求項1～21のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

25. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

26. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

27. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

28. 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である請求項27記載の抗腫瘍剤。

5 29. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

## SEQUENCE LISTING

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> Novel Pyridine Derivatives and Pyrimidine Derivatives (I)

<130> FP04-0338-00

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 1

ccggccggat ccaaaaagag aaagcaaatt aaa

33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 2

ttaattctgc agctatgatg tctcccagaa gga

33

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003701

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61P43/00, 35/00, 9/00, 35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, 1/00, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAOLD (STN), Caplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2002/032872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, definition of Z <sup>9</sup> in Claim 1; pages 36 to 46; pharmacological test example 3; examples 201, 214, 556 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	1-4, 8-17, 20-29 5-7, 18, 19
A	WO 2003/000660 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), & CA 2454538 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1	1-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
16 May, 2005 (16.05.05)

Date of mailing of the international search report  
31 May, 2005 (31.05.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003701

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/096361 A2 (CUI, Jingrong), 05 December, 2002 (05.12.02), & US 2003/125370 A1 & US 6599902 B2	1-29
A	WO 2003/087026 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 23 October, 2003 (23.10.03), & US 2003/199691 A1 & AU 2003240452 A1 & US 6790852 B2 & US 2004/214874 A1 & EP 1499577 A1	1-29
E, A	WO 2005/030140 A2 (EXELIXIS, INC.), 07 April, 2005 (07.04.05), (Family: none)	1-29
P, A	EP 1473043 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 03 November, 2004 (03.11.04), & WO 2004/096224 A2 & WO 2004/096224 A3	1-29



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003701

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Of the compounds of claims 1-21 and 24-29, those which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and disclosed in the meaning of Article 6 of the PCT to such a degree that a meaningful international search report can be made are limited to the claimed compounds in which a specific part, i.e., the substituent R<sup>9</sup>, is alkyl substituted by aryl, etc.

In this international search report, a search was made for the compounds of claims 1-29 without limiting the claims to those compounds.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61P43/00, 35/00, 9/00, 35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, 1/00, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/032872 A1 (エーザイ株式会社) 2002. 04. 25, 文献全体、特に、請求項 1 の Z <sup>5</sup> の定義、第 36-46 頁、薬理試験例 3、実施例 201、214、556 参照 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	1-4, 8-17, 20-29
A		5-7, 18, 19
A	WO 2003/000660 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003. 01. 03 & CA 2454538 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1	1-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 05. 2005

国際調査報告の発送日

31. 5. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9550

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2002/096361 A2 (CUI, Jingrong) 2002. 12. 05 & US 2003/125370 A1 & US 6599902 B2	1 - 2 9
A	WO 2003/087026 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2003. 10. 23 & US 2003/199691 A1 & AU 2003240452 A1 & US 6790852 B2 & US 2004/214874 A1 & EP 1499577 A1	1 - 2 9
E A	WO 2005/030140 A2 (EXELIXIS, INC.) 2005. 04. 07 (ファミリーなし)	1 - 2 9
P A	EP 1473043 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H.) 2004. 11. 03 & WO 2004/096224 A2 & WO 2004/096224 A3	1 - 2 9

請求の範囲1-21及び24-29に記載された化合物のうち、有意義な国際調査報告を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第6条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分、すなわち、置換基R<sup>9</sup>がアリーール等で置換されたアルキル基である場合の化合物に限られている。

なお、本国際調査報告においては、上記化合物に限定することなく、請求の範囲1-29に記載された化合物について調査を行った。